FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 — N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ALBERT TOURAINE

Interne Médaille d'or des hôpitaux de Paris,
Né à Paris, le 11 novembre 1883.

Travail du Laboratoire du Dr JEANSELME, à l'hôpital Broca.

# LES ANTICORPS SYPHILITIQUES

## ESSAIS DE SÉRO-AGGLUTINATION DE LA SYPHILIS

*Président :* M. DEBOVE, *professeur.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
1912

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | | |
|---|---|---|
| **Doyen** | M. | LANDOUZY. |
| **Professeurs** | MM. | |
| Anatomie | | NICOLAS. |
| Physiologie | | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie minérale | | GAUTIER. |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | | R. BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | | ACHARD. |
| Pathologie médicale | | N...<br>WIDAL. |
| Pathologie chirurgicale | | LANNELONGUE. |
| Anatomie pathologique | | MARIE (Pierre). |
| Histologie | | PRENANT. |
| Opérations et appareils | | HARTMANN. |
| Pharmacologie et matière médicale | | POUCHET. |
| Thérapeutique | | MARFAN. |
| Hygiène | | CHANTEMESSE. |
| Médecine légale | | THOINOT. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | | CHAUFFARD. |
| Pathologie comparée et expérimentale | | ROGER. |
| Clinique médicale | | HAYEM.<br>GILBERT.<br>DEBOVE.<br>LANDOUZY. |
| Clinique des maladies des enfants | | HUTINEL. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | | BALLET (Gilbert). |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | | DEJERINE. |
| Clinique chirurgicale | | DELBET (Pierre).<br>QUENU.<br>RECLUS.<br>SEGOND. |
| Clinique ophtalmologique | | DE LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | | ALBARRAN. |
| Clinique d'accouchements | | BAR.<br>PINARD.<br>RIBEMONT-DESSAIGNES. |
| Clinique gynécologique | | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | | KIRMISSON. |
| Clinique thérapeutique | | A. ROBIN. |

**Agrégés en exercice :**

| MM. | MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|---|
| BALTHAZARD. | DESGREZ. | LENORMANT | PROUST. |
| BERNARD. | DUVAL. | LERI. | RATHERY. |
| BRANCA. | GOUGEROT. | LEQUEUX. | RETTERER. |
| BRINDEAU. | GRÉGOIRE. | LOEPER. | RICHAUD. |
| BROCA (André). | GUENIOT. | MACAIGNE. | ROUSSY. |
| BRUMPT. | GUILLAIN. | MAILLARD. | ROUVIERE. |
| CAMUS. | JEANNIN. | MORESTIN. | SCHWARTZ. |
| CARNOT. | JOUSSET. | MULON. | SICARD. |
| CASTAIGNE. | LABBE (Marcel). | NICLOUX. | TERRIEN. |
| CHEVASSU. | LAIGNEL-LAVASTINE. | NOBECOURT. | TIFFENEAU. |
| CLAUDE. | LANGLOIS. | OKINCZYC. | ZIMMERN. |
| COUVELAIRE. | LECENE. | OMBREDANNE. | |

*Secrétaire de la Faculté :* M. DESTOUCHES

---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## DU MÊME AUTEUR

**La pneumonie du fœtus.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 12 juillet 1907 (avec M. P. MENETRIER).

**Etude de l'action histologique des rayons de Rœntgen dans la leucémie lymphoïde.** *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, nos 1 et 2, pages 20-44 ; 85-99 (avec M. P. MENETRIER).

**Un cas de mort subite au cours du diabète sucré par thrombose de la coronaire antérieure et infarctus du myocarde.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 27 mars 1908 (avec M. P. MENETRIER).

**Tumeur de l'ovaire.** *Société anatomique*, séance du 5 juin 1908 (avec M. F. CLÉRET).

**Infarctus hémorragique de l'intestin grêle par thrombose d'une branche de l'artère mésentérique supérieure.** *Société anatomique*, séance du 5 juin 1908 (avec M. MACÉ DE LÉPINAY).

**Abcès amibien du foie. Phagédénisme cutané amibien.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 12 juin 1908 (avec M. P. MENETRIER).

**Méningite cérébro-spinale ; injections intra-rachidiennes de collargol ; guérison.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 4 décembre 1908 (avec M. P. MENETRIER).

**Sur lastérilisation de la peau par la teinture d'iode.** *Société de chirurgie*, séances des 10 et 24 mars 1909 (avec M. Ch. WALTHER).

**Action des rayons X chez les diabétiques.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 26 novembre 1909 (avec MM. MENETRIER et R. MALLET).

**La péritonite de la période éruptive de la scarlatine.** *Société de pédiatrie*, séance du 23 juin 1910 ; *Tribune médicale*, 1910, n° 27, 2 juillet (avec M. H. FENESTRE).

**La maladie amyloïde.** *Gazette des hôpitaux*, 1910, nos 80 et 83, 16 et 23 juillet.

**Un cas de leucémie chronique à type splénique pur et à gros lymphocytes.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 22 juillet 1910.

**Action des différents caustiques sur les plaques muqueuses syphilitiques véri-**

fiée par l'ultra-microscope. *Société médicale des hôpitaux*, séance du 29 juillet 1910 (avec M. E. JEANSELME).

**Troubles psychiques après la castration chez la femme.** *Journal de médecine de Paris*, 1910, n° 33, 13 août (avec M. E. JEANSELME).

**Technique des injections intra-veineuses de « 606 ».** *La Tribune médicale*, 1er octobre 1910.

**Désinfection de la peau par la teinture d'iode.** *Congrès français de chirurgie*, XXIIIe session, Paris, 1910 (avec M. Ch. WALTHER).

**Note sur 50 cas de syphilis traités par le « 606 » à l'hôpital Broca.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 14 octobre 1910 (avec MM. E. JEANSELME et LAIGNEL-LAVASTINE).

**Le traitement de la syphilis par le « 606 ».** *XIe Congrès français de médecine*, séance du 15 octobre 1910 (avec MM. E. JEANSELME et LAIGNEL-LAVASTINE).

**La réaction de Wassermann dans la syphilis traitée par le « 606 ».** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 4 novembre 1910 (avec M. E. JEANSELME).

**Action des rayons de Rœntgen sur le sang dans le diabète.** *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1910, n° 11, p. 641-663 (avec M. P. MENETRIER).

**Etat méningé dothiénentérique initial.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 16 décembre 1910 (avec M. F. TRÉMOLIÈRES).

**Sérothérapie de la poliomyélite antérieure aiguë.** *Société de biologie*, séances des 29 avril, 6, 13 mai 1911 (avec MM. A. NETTER et A. GENDRON).

**Trois observations de bradycardie au cours d'infections.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 7 juillet 1911 (avec M. Ch. ACHARD).

**Action du sérum humain sur le « treponema pallidum ». Essais de séro-agglutination de la syphilis.** *Le Journal médical français*, 1911, n° 10, p. 429 (avec M. E. JEANSELME).

**Le traitement de la syphilis par le « 606 » (Indications et contre-indications. Technique et direction générale du traitement).** *Le Journal médical français*, 1911, n° 10, p. 448 (avec M. E. JEANSELME).

**Septicémie à bacille paratyphique B.** *Société médicale des hôpitaux*, séance du 10 novembre 1911 (avec M. F. TRÉMOLIÈRES).

**Le Salvarsan dans l'organisme.** *Gazette des hôpitaux*, 1911, 12 décembre, n° 141 (avec M. E. JEANSELME).

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur DEBOVE.

A

M. le Professeur ACHARD.

M. le Professeur ROGER.

M. le Professeur agrégé JEANSELME.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

---

M. le Docteur Jules Renault. } Internat provisoire, 1906-1907.
M. le Docteur Apert. }
M. le Professeur agrégé Menetrier. Internat, 1907-1908.
M. le Professeur agrégé Walther. Internat, 1908-1909.
M. le Professeur agrégé Jeanselme. Internat, 1909-1910.
M. le Professeur agrégé Netter. } Internat, 1910-1911.
M. le Professeur Debove. }
M. le Professeur Achard. } Médaille d'or, 1911-1912.
M. le Professeur Roger. }

A MM. les Professeurs agrégés Castaigne, Jousset, Laignel-Lavastine, Macaigne, Rathery.

A MM. Decloux, Duguet, Ribadeau-Dumas, Rist, Sainton, Weil, médecins des hôpitaux.

A MM. Baumgartner, Robineau, chirurgiens des hôpitaux.

A MM. le Professeur agrégé Potocki, Sauvage, accoucheurs des hôpitaux.

A MM. Roux, Binot (*in memoriam*), Borrel, Legroux.

# INTRODUCTION

« Ce sont icy mes humeurs et opinions, je les donne pour ce qui est en ma créance, non pour ce qui est à croire. »

MONTAIGNE, *Essais*, liv. I; chap. XXVI.

Le danger que constitue la syphilis pour l'individu et pour la race, l'intérêt biologique de son étude ont suscité de nombreuses recherches, de toutes parts et depuis longtemps, dans le domaine de la clinique comme dans celui du laboratoire.

L'utilité d'un diagnostic précoce, base de tout traitement actif, fait encore que son étude est poursuivie, avec acharnement, dans tous les pays et cela depuis quelques années surtout.

C'est, aussi, que la syphilis est actuellement un domaine fertile; les données acquises se précisent tous les jours. On peut entrevoir que, dans un avenir rapproché, la syphilis, maladie infectieuse, pourra bénéficier des mêmes procédés d'étude, des mêmes méthodes de diagnostic ou de traitement que les autres affections microbiennes, la fièvre typhoïde, la streptococcie, la diphtérie entre autres.

Maladie exclusivement clinique depuis plus de quatre cents ans, elle pénètre au laboratoire, dans le début de ce siècle; elle entre enfin dans sa période pathogénique.

Dès lors, les étapes sont vite franchies.

En 1903, Metchnikoff et Roux (1), reprenant des tentatives antérieures, isolées et irrégulières, réalisent la transmission de la syphilis aux singes anthropoïdes; ils permettent l'étude, toujours approfondie depuis, de la syphilis expérimentale.

(1) METCHNIKOFF et ROUX, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1903, vol. XVII, n° 12, pp. 808-821; 1904, vol. XVIII, n° 1, pp. 1-6, 657-671; 1905, vol. XIX, n° 11, pp. 673-698; 1906, vol. XX, n° 10, pp. 785-800.

Le 3 mars 1905, Schaudinn (1) découvre la *Spirochæta pallida* dans une papule syphilitique.

Un an plus tard, Wassermann, avec Neisser et Brück (2), appliquent la méthode de Bordet à la syphilis et montrent que la fixation du complément peut être, dans de nombreux cas, le critérium du diagnostic.

Presque aussitôt, Landsteiner et Mucha (3), Hoffmann (4) utilisent l'ultra-microscope pour la recherche du « *Treponema pallidum* », nom plus exact du spirochète de Schaudinn (5). La vérification immédiate de la nature syphilitique des lésions est rendue souvent possible; on étudie, à loisir, les propriétés biologiques du tréponème.

Enfin, cette année même, la thérapeutique arsenicale de la syphilis, poursuivie depuis de longues années par Ehrlich et d'autres, prend une ampleur (6), dont il est impossible, à l'heure actuelle, de préciser la portée.

On voit que le problème de la syphilis se restreint de jour en jour. Mais il reste encore considérable; et toutes ces découvertes, si importantes soient-elles, ne font qu'effleurer la question si importante du diagnostic.

Si des accidents, encore que douteux, sont apparents, la recherche du tréponème lèvera souvent les doutes; la constatation d'une réaction de Wassermann positive éclairera d'autres cas.

Mais, si l'on a, par soi-même, journellement pratiqué ces méthodes, on se rend bien vite compte des aléas qu'elles comportent. La coloration délicate du tréponème, sa distribution irrégulière dans les lésions, les difficultés de technique et d'interprétation de la réaction de Wassermann et encore plus de ses simplifications, les erreurs auxquelles peut conduire le traitement d'épreuve sont autant de faits bien établis. Le diagnostic reste souvent incertain.

Et par ailleurs, nous devons constater que, si nous connaissons assez bien le tréponème et les conditions physiques de sa vie, ses propriétés biologiques nous sont à peu près complètement inconnues. Par là-même, les méthodes de diagnostic et de traitement basées sur ces propriétés ne sont qu'à peine entrevues.

(1) Schaudinn et Hoffmann, *Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte*, 1905, Bd. XXII, h. 2, p. 527; *Deutsche med. Wochenschr.*, 1905, n° 18, p. 711.

(2) Wassermann, Neisser et Brück, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1906, n° 19, p. 745; *Zeitschr. f. Hyg.*, 1906. Bd. LV, p. 451.

(3) Landsteiner et Mucha, *Wiener klin. Wchn.*, 1906, n° 45, p. 1349; *Centralbl. f. Bakt.* I Abt. Referate, 1907, Bd. XXXIX, h. 17/19, p. 540.

(4) Hoffmann, *Berlin. klin. Wchn.*, 1907, n° 12.

(5) Schaudinn, *Deutsche med. Wchn.*, 1905, n° 43, p. 1728.

(6) *Berliner med. Gesellschaft*, 22 juin 1910 (communications diverses).

Les toxines du tréponème, les anticorps syphilitiques de l'organisme infecté sont à découvrir. La réaction de Wassermann, dont on avait fait la manifestation spécifique, n'est plus qu'une réaction entre lipoïdes ou sels biliaires (1). « Elle est provoquée par des principes d'origine histogène et non bactérienne (2). »

Nicolas, Favre, Gauthier et Charlet (3) isolent une « syphiline » du foie syphilitique. Utilisée en cuti-réaction, elle ne fournit que des résultats incertains; de plus intéressants, au cours de la syphilis tertiaire, sont donnés par l'intra-dermo-réaction; mais ils n'ont pas, à notre connaissance, été confirmés.

C'est que, pour ces recherches fondamentales, le matériel d'étude manque à peu près complètement. Nous ne possédons pas encore de culture facilement utilisable de *Treponema pallidum*. Certes, les essais de Leuriaux et Geets (4) en liquide céphalo-rachidien, de Levaditi et de Mac Intosh (5) en sacs de collodion, de Schereschevsky (6), Mühlens (7), Gjorgjevic (8), Spengler (9) en sérum de cheval, ont montré que le tréponème pouvait, sinon se multiplier, du moins se conserver, même en cultures repiquées. Mais ces cultures sont pauvres, à peine mobiles; elles ne fixent pas le complément. Leur spécificité est mise en doute par Arnheim (10). Elles ne peuvent encore servir à l'étude.

Les cultures obtenues par Noguchi (11) constituent certes un progrès réel, mais elles restent passibles de certaines de ces objections; elles ne sont point encore d'un usage pratique.

Ainsi, la voie semble, actuellement, fermée aux recherches sur la biologie du tréponème. La question si importante de l'immunisation, avenir de la sérothérapie, reste intacte; les anticorps syphilitiques ne peuvent être étudiés ni dans leur apparition ni dans leur action sur l'agent pathogène.

La sérologie de la syphilis se trouve donc momentanément arrêtée, jusqu'au jour où sera obtenue de manière courante la culture pure du tréponème.

(1) Levaditi et Yamanouchi, *Soc. de Biolog.*, t. LXIII, n° 38, 21 déc. 1907, p. 740; t. LXIV, n° 8, 29 févr., p. 349.
Landsteiner, *Wien. klin. Wchn.*, 1907, n° 50.
(2) Levaditi et Yamanouchi, *Soc. de Biol.*, t. LXIV, n° 1, 11 janv. 1908.
(3) Nicolas, Favre, Gauthier et Charlet, *Soc. méd. des Hôpit.*, 25 févr. 1910, p. 182.
(4) Leuriaux et Geets, *Centralbl. f. Bakt.*, Orig., Bd. XLI, h. 6, 1906.
(5) Levaditi et Mac Intosh, *Ann. Inst. Pasteur*, v. XXI, 1907, n° 10, 784.
(6) Schereschevsky, *Deutsche med. Wchn.*, 1909, n°s 29, 38, pp. 1260, 1652.
(7) Mühlens, *Deutsche med. Wchn.*, 1909, n° 29, p. 1261.
(8) Gjorgjevic, *Wissenschaft. Aertzengesellsch. Innsbrück*, 2 juil. 1909.
(9) Spengler, *Corresp. Bl. f. schweiz. Aerzte*, 20 mai 1911.
(10) Arnheim, *Dermatolog. Centralblatt*, Bd. XII, 1909, p. 290.
(11) Noguchi, *J. of Am. med. Ass.*, 8 juillet 1911; *Presse médicale*, 9 août 1911.

Cependant, au cours de travaux, entrepris avec M. Jeanselme, sur l'immunité dans la syphilis, nous avons eu à rechercher l'action des sérums humains et animaux sur le tréponème. L'occasion nous a été donnée d'observer des faits très intéressants et que nous désirons exposer.

Il semble que le sérum des syphilitiques exerce certaines actions très spéciales et toujours identiques sur les tréponèmes. Comme les autres maladies microbiennes, et notamment comme ses proches parentes les trypanosomiases, la syphilis provoque l'apparition d'anticorps (bactériolysines, agglutinines) dans l'organisme infecté, anticorps spécifiques et qui, mis en contact avec le microbe causal, déterminent toujours les mêmes phénomènes caractéristiques.

Nous croyons que, dès maintenant, on peut parler d'une *séro-agglutination de la syphilis*, et que cette séro-agglutination est spéciale aux sérums syphilitiques.

Nous avons poursuivi et contrôlé nos constatations, d'une façon ininterrompue, pendant plus d'un an. Ces travaux ont été faits dans la collaboration la plus étroite avec M. le docteur Jeanselme, pendant notre année d'internat à l'hôpital Broca.

A lui revient tout l'honneur que peut mériter ce travail. Ses conseils de tous les jours, sa critique avisée nous ont dirigé dans l'observation, l'interprétation des faits et des expériences. La richesse incomparable de son service nous a permis de les multiplier et de les varier à loisir.

Certes, nous pensons que la question de la séro-agglutination n'est pas encore au point; son étude est forcément incomplète et bien des lacunes nous apparaissent que des recherches prolongées permettront peut-être de combler.

Quelques points pourront surprendre, des argumentations paraîtront grêles, des preuves manqueront souvent. Nous tenons cependant à dire que nous avons, avant tout, exposé les faits tels que nous les avons vus, aussi exactement que possible. Les interprétations que nous donnons nous paraissent plausibles; on pourra les critiquer.

Nous avons essayé, cependant, d'être notre propre juge, aussi sévère que nous l'avons pu; mais, en toute étude de biologie, le facteur personnel joue un rôle énorme. Chacun considère son travail d'un œil prévenu, le déforme sans le vouloir, et voit une loi là où il n'y a que quelques faits. Entre ceux-ci, intangibles s'ils sont bien observés, et la théorie, pure hypothèse gratuite, l'esprit se donne libre cours et se trompe le plus souvent.

Aussi, nous sommes astreint au contrôle continu et immédiat de la clinique. Par ailleurs, nous avons résumé toutes nos observations en tableaux, un peu longs et difficiles à lire. On pourra, en les étudiant de près, y trouver la confirmation ou non de ce que nous avançons.

## DIVISION GÉNÉRALE DE L'OUVRAGE

Nous exposerons tout d'abord, aussi complètement que nous le pourrons, les faits que nous avons observés.

Nous dirons, dans une *Premiere partie*, en quoi consiste le phénomène d'une agglutination typique de tréponèmes dans un sérum syphilitique.

Nous indiquerons, avec quelque détail, la technique et les conditions d'expérimentation, le processus de l'agglutination et les causes d'erreur possibles.

Dans une *Deuxième partie*, nous étudierons l'action des sérums syphilitiques, suivant les différentes périodes de la maladie, sa gravité, le traitement suivi.

Nous devrons tenir compte de l'action propre qu'exercent les tréponèmes dans le phénomène de l'agglutination. Cette étude spéciale montrera que l'auto-agglutination ne constitue qu'une difficulté dans la pratique de la réaction, mais qu'elle ne lui ôte en rien de sa spécificité.

Dans une *Troisième partie*, nous constaterons que les maladies voisines de la syphilis se comportent exactement comme celle-ci, et apportent à nos propres observations une confirmation par l'analogie.

L'interprétation des faits fera l'objet d'une étude plus théorique, moins nourrie en faits et partant moins précise.

La *Quatrième partie* sera, en effet, consacrée à l'étude du mécanisme de l'agglutination et à celle des anticorps syphilitiques.

Les trois premières parties constituent la démonstration de l'existence de la séro-agglutination, de sa valeur diagnostique et pronostique. Cette étude est purement pratique. On y verra à chaque page la dépendance absolue du laboratoire et de la clinique.

La dernière partie est plus théorique, plus spéculative. Elle est, d'ailleurs, pour le moment, d'un moindre intérêt ; elle prête largement à la discussion.

---

PREMIÈRE PARTIE

# SÉRO-AGGLUTINATION DES TRÉPONÈMES

## CHAPITRE PREMIER

## HISTORIQUE

Quelques auteurs, peu nombreux, paraissent avoir vu la séro-agglutination des tréponèmes; certains, même, l'ont étudiée, d'aucuns encore lui ont attribué quelque avenir. Personne, à notre connaissance, ne paraît s'y être attaché particulièrement.

Les recherches bibliographiques, que nous avons entreprises à ce sujet, ne nous ont permis d'enregistrer que de rares documents sur cette question. Nous en empruntons une grande partie à l'excellent ouvrage de Levaditi et Roché (1), *la Syphilis;* nous y avons puisé, au cours de ce travail, de nombreux renseignements.

On s'explique d'ailleurs assez facilement la pauvreté de la littérature en ce qui a trait à la séro-agglutination.

Avant que la pratique de l'ultra-microscope se fût répandue, on ne pouvait étudier l'agglutination que sur des frottis colorés par la méthode de Giemsa, le bleu de Marino, l'imprégnation à la largine de Ravaut (2) et plus récemment par le procédé commode de l'encre de Chine [Burri (3), Hecht (4)].

Mais ces techniques sont délicates; bien des tréponèmes échappent à la coloration, ainsi qu'on s'en peut rendre compte par l'examen de préparations témoins à l'ultra-microscope.

Les coupes devaient subir les manipulations longues et minutieuses indiquées par Levaditi, Bertarelli et Volpino (5). Les résultats étaient sensiblement meilleurs, au moins entre les mains d'histologistes expérimentés, mais les insuccès étaient fréquents et les conditions d'observation très différentes de celles qui sont nécessaires pour un séro-diagnostic.

(1) Levaditi et Roché, *la Syphilis*, Masson, 1909, 392 pages.
(2) Ravaut et Ponselle, *Soc. de Biolog.*, t. LXV, nº 32, 14 nov. 1908.
(3) Burri, *Ueber des Tuscheverfahren*, Iéna, 1909.
(4) Hecht, *Wien. klin. Wchn.*, 1909, 1er juillet, p. 932.
(5) Pour ces différentes techniques, voir : Levaditi et Roché, p. 384; E. Lefas, *la Technique histo-bactériologique moderne*, J.-B. Baillère, 1907.

Cependant, dès l'année de la découverte du tréponème, quelques auteurs constatent l'aptitude qu'a ce micro-organisme à s'agglomérer dans la profondeur des tissus. Bandi et Simonelli (1), Babès et Panéa (2), Mulzer (3), Brönnum et Ellermann (4), Doutrelepont (5), Menetrier et Rubens-Duval (6), Levaditi (7), Feuillié (8) décrivent dans divers organes des pelotons parfois considérables de tréponèmes enchevêtrés. Remarquons que, déjà, certains de ces auteurs notent la fréquence de ces pelotons partout où des infiltrats de sérosité disloquent la trame des tissus et permettent aux tréponèmes de s'accumuler dans une nappe liquide. C'est ce que montrent, entre autres, les observations de Menetrier et Rubens-Duval, Levaditi (bulles de pemphigus), de Mulzer (sérosité contenue dans les papules syphilitiques), de Levaditi, Hoffmann (9) (lumière des veines), etc.

Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ces faits, pour en interpréter la valeur. Disons cependant, dès maintenant, qu'il s'agit, dans tous ces cas, d'*agglomérats* de tréponèmes, intriqués sans ordre, en pelotons irréguliers. C'est là un phénomène bien différent de celui que nous décrirons en le désignant sous le nom général d'*agglutinats*. Et si nous insistons sur une distinction de mots qui peut, à première vue, paraître subtile, c'est que nous aurons à établir une différence fondamentale entre ces deux processus. L'agglomérat est, pour ainsi dire, un phénomène passif, lié de près à la mort des tréponèmes, en quelque milieu qu'ils soient ; l'agglutinat est, au contraire, actif; seuls, des tréponèmes vivants et mobiles peuvent le donner et cela uniquement dans un sérum syphilitique. Nous nous étendrons longuement, plus loin, sur les caractères morphologiques et la valeur séméiologique de ces deux formations,

La méthode des frottis colorés n'a que rarement donné l'occasion d'observer la conglomération des tréponèmes.

Cependant, dès 1905, Herxheimer et Löser (10) avaient déjà admis qu' « avec les flagelles, les spirochètes pouvaient s'entrelier. Peut-être

(1) Bandi et Simonelli, *Riforma medica*, 1905, n° 29, p. 791.

(2) Babès et Panéa, *Berlin. klin. Wchn.*, 1905, n° 28, p. 865.

(3) Mulzer, *Berlin. klin. Wchn.*, 1905, n° 36.

(4) Bronnum et Ellermann, *Deutsche med. Wchn.*, 1905, n° 44; *Hospitalstidende*, 4e série, t. XII, 27 sept. 1905, p. 918.

(5) Doutrelepont, *Niederrheinischen Gesellschaft f. Natur. u. Heilk.*, Bonn. Sitz. d. med., Abteil., 11 déc., 1905, p. 66.

(6) Menetrier et Rubens-Duval, *Soc. méd. des Hôpit.*, 29 déc. 1905.

(7) Levaditi, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, vol. XX, 1906, n° 1, pp. 41-68.

(8) Feuillié, *Soc. méd. des Hôpit.*, 9 mars 1906.

(9) Hoffmann, *Atlas d. aetiolog. u. experim. Syphilisforschung*, J. Springer, Berlin, 1908, planche XXVI.

(10) Herxheimer et Löser, *Münch. med. Wchn.*, 1905, n° 46, p. 2212, 14 nov.

était-ce là le commencement d'une agglomération, comme il arrive pour le « *Spirochaete Ziemanni*. Nicolas, Favre et André (1), Sobernheim et Tomasczewski (2), Doutrelepont (3), Krzysztalowicz et Siedlicki (4), Loewenthal (5), Berger (6), Schaudinn (7) décrivent ou figurent des amas plus ou moins nets et confluents de tréponèmes. Levaditi (8) reproduit un dessin de Flexner où l'on peut voir un agglomérat énorme de tréponèmes disposés sans ordre. Et en effet, comme nous l'avons dit à propos de la méthode des coupes, il s'agit, dans tous ces cas encore d'agglomérats et non d'agglutinats. Aucun de ces auteurs n'a du reste tenté de séro-agglutination, la technique qu'ils ont suivie ne s'y prêtait pas.

Hoffmann est le premier, croyons-nous, qui, en collaboration avec v. Prowazek (9), ait étudié l'action des sérums syphilitiques sur le tréponème, par la méthode de Weidenreich (fixation à l'acide osmique) et le Giemsa. Ses résultats sont des plus intéressants : « Tandis que le sérum d'hommes sains n'exerce aucune action sur la mobilité du *Spirochaete pallida* dans deux cas le sérum de syphilitiques (syphilis de six et huit mois non traitées) a provoqué rapidement une notable diminution puis, en une heure ou deux, la disparition des mouvements des spirochètes, en même temps que se manifestait une *tendance certaine à l'agglutination.* »

Landsteiner et Mucha (10) eurent, les premiers, l'idée d'utiliser l'ultramicroscope dans la recherche du tréponème et, de suite, pensèrent à la possibilité d'une séro-agglutination. Leurs conclusions sont d'abord négatives : « Quelques recherches sur l'action des sérums sains et syphilitiques sur le *Spirochaete pallidum* n'ont donné, jusqu'ici, aucun phénomène net d'agglutination ». Reprenant, plus tard, leurs expériences, ils arrivent déjà à des résultats plus précis (11); ils constatent l'immobilisation des tré-

(1) Nicolas, Favre et André, *Lyon médical*, 1er oct. 1905.

(2) Sobernheim et Tomasczewski, *Münch. med. Wchn.*, 1905, n° 39, p. 1857.

(3) Doutrelepont, *loc. cit.*

(4) Krzysztalowicz et Siedlicki, *Bullet. de l'Acad. des Sciences de Cracovie* (classe des Sc. math. et naturelles), 1905, n° 9, p. 713.

(5) Loewenthal, *Berlin. klin. Wchn.*, 1906, n° 10, p. 283, 5 mars.

(6) Schaudinn, *Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte*, 1907, Bd. XXVI, pp. 11-22.

(7) Levaditi et Roché, *la Syphilis*, p. 209.

(8) Berger, *Dermatolog. Zeitschrift*, 1906, Bd. XIII, h. 6, pp. 401-409.

(9) Hoffmann, *Erste Tagung d. freien Vereinig. f. Mikrobiolog.*, Berlin, 9 juin 1906; *Berlin. dermatolog. Gesellschaft*, 3 juillet 1906; *Berl. klin. Wchn.*, 1906, n° 35, p. 1176, 27 août; *Dermatolog. Zeitschr.*, 1906, Bd. XIII, h. 8, pp. 561-565.

(10) Landsteiner et Mucha, *Wien. klin. Wchn.*, 1906, n° 45, p. 1349.

(11) Landsteiner et Mucha, *Verhandl. d. Wien. dermatolog. Gesellsch.*, 9 janv. 1907; *Monatshefte f. prakt. Dermatolog.*, Bd. XLIV, h. 6, p. 295, 15 mars 1907; *Centralbl. f. Bakt.*, I Abt., Referate, 1907, Bd. XXXIX, h. 17/19, p. 540.

ponèmes dans différents milieux (sérums syphilitiques entre autres), mais pas d'agglutination. Celle-ci se produit, au contraire, dans le *suc* extrait des papules, entre lame et lamelle.

Cependant, Zabolotny et Maslakowetz (1), renouvelant ces recherches, constatent des agglutinations typiques. « Quand on emploie le sérum d'un sujet ayant eu la syphilis, on constate l'agglutination. Les tréponèmes se joignent par leur extrémité, comme les trypanosomes, et forment des étoiles ou des figures rayonnantes. Plus tard, leur nombre augmente, il se fait une conglomération en boule... »

Hoffmann, Landsteiner, Zabolotny avaient essayé la séro-agglutination sur des tréponèmes recueillis au niveau de lésions syphilitiques.

Lévy-Bing (2) procède de manière toute différente. « Pensant que dans le sérum des sujets syphilitiques traités, il doit y avoir des anticorps (agglutinines, etc.) capables d'agglutiner les spirilles », il « mélange 20 centimètres cubes de sérum de syphilitique contagieux et jamais traité avec 20 centimètres cubes de sérum de syphilitique guéri et ayant été longuement traité par des injections mercurielles. Après avoir laissé les deux sérums en contact pendant 5, 6, 8 heures, et après centrifugation, nous n'avons absolument rien trouvé dans les culots. Ceci ne prouve d'ailleurs rien contre la possibilité d'agglutination, et montre seulement qu'il n'y avait pas de tréponèmes dans le sang que nous avons étudié ». Les conditions de cette expérience, la rareté des tréponèmes dans le torrent circulatoire, nous paraissent suffisamment expliquer cet insuccès.

Depuis les recherches de Zabolotny, la question reste en suspens. On renouvelle les expériences, leurs résultats sont incertains. Les tentatives que Comandon attribue à Elias, Neubauer, Porgès et Salomon (3) concernent des essais de séro-précipitation des sérums syphilitiques, intéressants mais non définitifs par ailleurs.

Dans sa thèse, très documentée, Comandon (4) relate certains faits qu'il a observés. Il constate l'agglutination « au bout de quelques minutes, en mettant en présence des spirochètes issus d'un syphilome primaire avec du sang de syphilitique à la fin de la période secondaire » (p. 59). Il note, au surplus, comme Landsteiner, une auto-agglutination des tréponèmes et conclut que, de ces expériences, « on tirera, peut-être, une méthode avantageuse pour le diagnostic de la syphilis ».

(1) Zabolotny et Maslakowetz, *Soc. de Microb. de St-Pétersbourg*, 23 févr. 1907; *Roussky Wratch*, 17 mars 1907; *Centralbl. f. Bakt.*, 1907, Orig. Bd. XLIV, h. 6, p. 533.

(2) Lévy-Bing, *Le microorganisme de la syphilis*, 1907. O. Doin, 268 pages.

(3) Elias, Neubauer, Porgès et Salomon, *Wien. klin. Wchn.* Bd. XXI, 1908, nos 23 (4 juin), p. 831; 21 (21 mai), p. 748.

(4) J. Comandon, Thèse Paris, 1909, no 419, 21 juillet, G. Steinheil, 158 pages.

Gastou (1), dont les recherches ont été en partie effectuées en collaboration avec Comandon, « pense qu'il y a, peut-être, là le point de départ pour l'avenir de faits intéressants pour la séro-agglutination et le diagnostic de la syphilis ».

A la même époque, Joltrain (2) fait, avec Fouquet, quelques nouvelles recherches. Il constate la tendance à se grouper, au contact de quelques gouttes de sérum spécifique, des tréponèmes prélevés au niveau de cornées de lapin ou de chat inoculés. Il note aussi l'agglutination spontanée et la provoque encore par certaines substances chimiques.

Levaditi et Roché (3) résument la question, mais ils sont plus restrictifs encore. Ils voient l'auto-agglutination et la considèrent comme « une propriété commune à la plupart des spirilles pathogènes ». Elle rend « difficile, sinon impossible, toute tentative de séro-diagnostic de la syphilis par le procédé des agglutinines ».

A ces quelques observations isolées et disparates, se résume toute l'histoire de la séro-agglutination.

(1) P. Gastou, *l'Ultra-microscope*, J.-B. Baillère, juillet 1909, 96 pages.

(2) E. Joltrain, *Ann. des Malad. vénériennes*, t. IV, 1909, n° 8 août), pp. 583-636; *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*, 1910, Maloine, 92 pages.

(3) Levaditi et Roché, *la Syphilis*, p. 210.

## CHAPITRE II

## DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA SÉRO-AGGLUTINATION

Connaissant, par avance, toutes les précautions, tous les détails de technique que nous exposerons plus loin (chap. III et IV), nous pratiquons une agglutination avec le sérum d'un malade atteint de syphilis :

§ 1. **Épreuve d'essai.** — Nous avons choisi, pour fournir les tréponèmes, un sujet dont la syphilis, récente, se manifeste vigoureusement par de larges efflorescences sur les muqueuses. Les syphilides papulo-hypertrophiques de la région génitale, chez la femme, en sont le type et nous accorderons notre préférence à une malade dont la syphilis n'a pas encore, ou du moins n'a été que mal soignée, ses lésions n'ont pas subi de cautérisation locale récente.

La surface de la plaque est détergée, sans grand soin, avec un peu d'ouate hydrophile, de l'exsudat puriforme qui la recouvre. Un léger grattage exfolie un fragment minime de sa surface ; *tout suintement de sang ou de sérosité est évité.* Le fragment ainsi prélevé est mis entre lame et lamelle, dans un peu de sérum artificiel physiologique; le tout est porté sous l'ultramicroscope. Au premier examen, déjà, les tréponèmes sortent, nombreux, du grumeau leucocytique et, s'il est suffisamment riche, en dix minutes, ils fourmillent autour de lui. Une heure et demie après, les tréponèmes sont plus abondants encore, mobiles, bien isolés les uns des autres. L'expérience initiale est satisfaisante ; cette malade est riche en tréponèmes, elle sera utilisée pour la séro-agglutination.

De nouveaux fragments sont alors prélevés et répartis sur trois lames. L'une d'elles a reçu, au préalable, une goutte de sérum physiologique, la seconde une goutte du sérum d'un sujet sûrement indemne de syphilis; ces deux lames serviront de témoins. Le sérum du syphilitique est sur la troisième. On recouvre d'une lamelle, on lute. L'examen méthodique et prolongé de ces trois lames va montrer combien différent sera le sort des tréponèmes sur chacune d'elles.

§ 2. **Sérum physiologique.** — Dans le sérum physiologique, les tréponèmes, sitôt qu'on les regarde après le contact, sont gros, trapus, brillants; on les voit comme à la loupe. Leurs mouvements sont bien apparents, un peu plus énergiques peut-être. Mais bientôt, en une à deux heures, ceux-ci deviennent plus lents; plus tard encore, en six ou huit heures, les tréponèmes s'immobilisent tout à fait et se déposent sur la lame, au hasard, sans aucun ordre. Ils peuvent, quand ils sont innombrables, se presser les uns contre les autres et former de véritables jonchets; nulle part nous ne voyons d'amas denses et encore moins ordonnés. Aucune tendance à l'agglutination ne s'est manifestée.

§ 3. **Sérum non syphilitique.** — Dans la deuxième lame, il s'agit d'un sérum humain non syphilitique. Ici, les tréponèmes ne diffèrent en rien de leur aspect normal, de celui qu'ils ont lorsqu'on les examine dans la sérosité même de la plaque qui les a fournis. Ils sont fins, très fins même parfois, au point d'être à peine visibles; mais ils sont mobiles et, si la lame est bien protégée contre la dessiccation, leurs dimensions, leur homogénéité, leurs mouvements se conservent intégralement au moins six ou huit heures, souvent du jour au lendemain. Ils s'immobilisent enfin, dégénèrent, bientôt ils ne sont plus visibles. A aucun moment, si le grumeau a bien été prélevé, si l'on a évité d'entraîner avec lui quelque sérosité de la plaque syphilitique, à aucun moment, les tréponèmes n'ont formé d'amas et encore moins d'agglutinats. Leurs cadavres sont disposés sans ordre, au hasard, le plus souvent isolés, parfois en contact irrégulier, jamais en pelotons.

§ 4. **Sérum syphilitique.** — Mais si, par contre, nous examinons, à maintes reprises, la préparation faite avec le sérum syphilitique, très vite, en moins d'une heure, les tréponèmes nous paraissent exagérer leur mobilité; ils deviennent convulsifs.

Puis, on les voit se joindre, en une heure habituellement, d'abord deux par deux, par une de leurs extrémités; d'autres confluent, s'unissent à eux; ainsi se forme un amas stellaire peu dense au début mais qui s'enrichit par l'union successive des tréponèmes voisins. Tous convergent et tiennent au centre de l'amas par une extrémité; leurs corps divergent en rayonnant toujours mobiles, vibrants même, l'agglutination est constituée. Elle a nécessité une heure et demie à deux heures en général; mais elle s'accuse toujours plus, jusqu'au moment où les tréponèmes, libres ou associés, perdent leur mobilité. L'agglutination est, dès lors, terminée, les amas ne s'enrichiront plus.

Peu après leur mort, les tréponèmes entrent en dégénérescence. Celle-ci débute au centre des étoiles, puis s'étend excentriquement; les rayons

deviennent moins nets, mais l'amas reste encore reconnaissable à sa disposition radiée, alors même que les individus isolés ont déjà tous disparu.

Ainsi, l'opposition est nette entre les trois ordres de faits. Nous pouvons, en quelque sorte, les schématiser de la façon suivante.

Gonflés, réfringents et peu mobiles, les tréponèmes vivent peu dans le sérum physiologique, le milieu ne leur fournit que de pauvres moyens d'existence; ils dégénèrent rapidement et ne s'y agglutinent pas.

Fins, pâles et mobiles, les tréponèmes subsistent longtemps dans les sérums humains non syphilitiques; ils s'y trouvent comme en leur milieu nutritif naturel; ils finissent cependant par mourir, sans s'agglutiner.

Fins, pâles, et mobiles, les tréponèmes ont une moindre vie dans les sérums humains syphilitiques. En plus des aliments qu'ils trouvent dans le sérum, ils subissent l'action des éléments spéciaux que renferme celui-ci lorsqu'il provient d'un syphilitique : ils s'agglutinent avant de mourir.

§ 5. **Auto-agglutination**. — Mais en réalité, les phénomènes sont plus complexes. Si les choses se passaient toujours ainsi, outre qu'elles seraient connues depuis longtemps, leur exposition tiendrait peu de place; une statistique sèche suffirait à en établir la valeur.

Dans la pratique, la technique de l'opération présente certaines difficultés, l'observation même de l'agglutination nécessite quelque habitude. Et surtout, dans cette réaction où ne devraient intervenir que deux éléments : le sérum à examiner et le tréponème, il s'en joint un troisième des plus importants. Avec le tréponème, en effet, nous entraînons sur la lame une masse importante de produits syphilitiques. Le tréponème se trouve alors en face de matériaux figurés ou solubles provenant de deux sujets différents, dont l'un, le fournisseur des tréponèmes est toujours syphilitique. Si le sérum à examiner provient d'un malade infecté par le tréponème, les anticorps qu'il renferme ajoutent leur action à celle que peuvent exercer les produits entraînés avec le microbe. Mais, si le sérum est sain et ne renferme aucun anticorps syphilitique, nous n'en aurons pas moins, dans la préparation, ceux que nous avons apportés avec le tréponème; ils peuvent à eux seuls, quoique à un bien moindre degré, provoquer l'agglutination caractéristique. L' « auto-agglutination » en est la conséquence; c'est du moins ce que nous croyons démontrer par la suite.

Mais nous pouvons dire, dès maintenant, que ce phénomène, si intéressant soit-il au point de vue biologique, n'a qu'une importance très relative vis-à-vis de l'agglutination provoquée. Nous indiquerons par quelles précautions nous évitons l'auto-agglutination et éliminons ainsi la cause d'erreur fondamentale qu'elle peut introduire dans la réaction.

## CHAPITRE III

## TECHNIQUE DE LA SÉRO-AGGLUTINATION

Pour pratiquer une séro-agglutination, deux éléments sont nécessaires :

Le sérum d'un sujet syphilitique ;

Des tréponèmes que, faute de culture pratiquement utilisable, nous recueillons au niveau de lésions syphilitiques en activité.

Le sérum est facile à obtenir; il n'en est pas de même des tréponèmes ; aussi insisterons-nous sur la façon de les recueillir dans des conditions favorables.

### A. — **Choix du fournisseur des tréponèmes.**

Il est de la plus haute importance de choisir avec soin le sujet sur lequel on prélèvera les fragments de tissu syphilitique et, avec eux, les tréponèmes.

Plusieurs conditions indispensables sont, en effet, à observer de façon rigoureuse :

Les lésions doivent renfermer un grand nombre de tréponèmes. En s'échappant des particules organiques dans le liquide de la préparation, ceux-ci doivent être assez abondants pour que leur agglutination soit possible. Nous estimons qu'un chiffre d'au moins cinq à six tréponèmes est nécessaire par champ de l'objectif à immersion pour que des amas stellaires puissent se former.

Puis, il faut, et nous insistons sur ce point, ne prélever, en même temps que les fragments riches en tréponèmes, qu'aussi peu que possible de la sérosité des accidents. Partant, les lésions syphilitiques suintantes ne nous paraissent pas les plus favorables.

Or, à ces deux points de vue, les différentes manifestations de la syphilis se comportent de façon très différente.

§ 1. **Syphilis primaire.** — Il est admis que sur un chancre on trouve des tréponèmes à peu près dans tous les cas, surtout si l'on a recours à l'ultra-microscope. Mais, si leur constance ne fait guère de doute, leur abondance est interprétée différemment par les auteurs (1).

Krzysztalowicz et Siedlicki (2) les trouvent très nombreux, plus que dans toute autre manifestation syphilitique, au moins jusqu'au douzième jour. Coles (3) les voit également en grand nombre.

Cependant, Doutrelepont (4) constate, dès 1905, de très grandes variations d'un sujet à un autre, et chez un même sujet d'une préparation à la suivante. Nicolas, Favre et André (5) recherchent les tréponèmes, souvent en vain, dans le chancre. Milian (6) les trouve constamment dans les plaques muqueuses et seulement dans 90 p. 100 des chancres; Thibierge, Ravaut et L. Le Sourd (7), Bayly (8), Gastou et Comandon (9) les constatent beaucoup plus souvent et en plus grande abondance dans les manifestations secondaires que dans l'accident initial.

Quant à nous, nous eûmes six fois recours à des chancres pour y prélever les tréponèmes nécessaires à nos réactions : cinq chancres génitaux, un chancre de la lèvre inférieure. Cinq fois, les tréponèmes furent rares ou nuls. Dans le dernier cas (malade 5), il s'agissait de deux chancres voisins sur la petite lèvre, d'allure phagédénique et au niveau desquels nous constatâmes de nombreux tréponèmes ; ils disparurent d'ailleurs rapidement après cinq injections de cyanure de mercure.

Nous ne pouvons donc confirmer les observations de Comandon, d'après lequel les chancres jeunes se recommandent particulièrement pour obtenir des tréponèmes en abondance.

§ 2. **Syphilis secondaire.** — C'est surtout aux manifestations muqueuses secondaires de la syphilis que nous nous sommes adressé.

Dix malades, atteintes de *syphilides érosives* nous ont, chaque fois, donné des tréponèmes, mais leur nombre fut très variable d'un sujet à un autre. Quatre de ces essais n'ont pu, pour cette raison, être utilisés.

(1) Voir Levaditi et Roché, *loc. cit.*, p. 235.

(2) Krzysztalowicz et Siedlicki, *Monatshefte f. prakt. Dermatolog.*, Bd. XLVI, h. 9, 1er mai 1908, pp. 423-435.

(3) Coles, *The British Med. Journal*, 1909, 8 mai, pp. 1117-1120.

(4) Doutrelepont, *Niederrhein. Gesellsch. f. Natur. u. Heilk.* Bonn; Sitz, d. med. Abt., 11 déc. 1905, p. 66.

(5) Nicolas, Favre et André, *Lyon Médical*, 1905, n° 40, pp. 497-513.

(6) Milian, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 26 mars 1909, n° 12, p. 636.

(7) Thibierge, Savaut et L. Le Sourd, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 6 avril 1906.

(8) Bayly, *The Lancet*, 11 sept. 1909, p. 782.

(9) Comandon, Thèse, p. 101; Gastou et Comandon, *Soc. méd. des Hôpit.*, 19 mars 1909

Les *syphilides papuleuses* des muqueuses, dont on admet habituellement la richesse en tréponèmes, ne nous ont pas toujours donné les meilleurs résultats. Certes, dans les sept observations de cette catégorie, les tréponèmes n'ont jamais manqué, mais leur abondance y fut très irrégulière, souvent même d'un essai à l'autre (chez la même malade), et l'on s'expose ainsi à des pertes de temps inutiles.

Les *plaques muqueuses papulo-hypertrophiques*, largement sessiles et végétantes de la région génitale ne nous ont, au contraire, que bien rarement donné des mécomptes. Sur 27 malades, atteintes de ce type de lésions deux seulement n'ont offert qu'un nombre insuffisant de tréponèmes.

Ces formes de syphilides hypertrophiques sont fréquentes dans la clientèle de l'hôpital Broca; c'est donc à elles que nous nous sommes adressé pour la plupart de nos recherches. Le nombre de tréponèmes qui exsudent des grumeaux prélevés chez ces malades est parfois extrême; il atteint plusieurs centaines dans le même champ ou même échappe à toute numération. On peut presque alors parler de cultures pures et l'on conçoit que de telles préparations soient particulièrement favorables pour comparer l'action des sérums syphilitiques et non syphilitiques sur les tréponèmes.

§ 3. **Organes d'hérédo-syphilitiques.** — Nous avons, enfin, à deux reprises utilisé des fragments d'organes d'hérédo-syphilitiques prélevés à l'autopsie. Les tréponèmes y étaient en grand nombre, bien mobiles vingt-quatre heures encore après la mort; ils convenaient parfaitement aux essais. La rareté d'un tel matériel d'étude, à l'hôpital Broca, nous a, seule, empêché de multiplier nos recherches dans ce sens. Les frottis de foie furent les plus riches, puis ceux de la rate, des poumons.

## B. — **Choix des lésions syphilitiques.**

Il ne suffit pas qu'un malade présente des lésions où les tréponèmes soient très abondants ; il faut encore que ceux-ci ne présentent aucune tendance spontanée à s'agglutiner, tendance qui, nous le verrons (deuxième partie, chap. VI), est liée à la présence de la sérosité que l'on entraîne parfois dans la préparation en même temps que les tréponèmes.

§ 1. **Lésions suintantes.** — Il faut donc éliminer soigneusement toute manifestation syphilitique trop riche en sérosité. Ce sont surtout les plaques trop humides, trop suintantes, qui, à la moindre érosion, donnent une quantité par trop considérable de sérum, et avec celui-ci des anticorps

de la malade. A passer outre, on risque d'observer souvent des auto-agglutinations.

C'est, pour n'avoir pas observé cette précaution fondamentale, que la plupart des auteurs, croyons-nous, ont constaté cette auto-agglutination et n'ont pu continuer leurs recherches. Bien plus, la plupart d'entre eux conseillent même de recueillir la sérosité des lésions syphilitiques pour obtenir des tréponèmes. Hoffmann fait ses premiers essais avec la sérosité d'une papule; Landsteiner et Mucha constatent l'auto-agglutination des tréponèmes dans le *suc* d'une syphilide papuleuse, non étendu de sérum physiologique ou humain.

Zabolotny va plus loin. Il n'utilise pour ses tentatives de séro-agglutination que le sérum obtenu avec une ventouse de Bier, au niveau de plaques syphilitiques. C'est encore la technique que suivent Comandon, Joltrain et Fouquet. Il nous paraît alors assez naturel que, mettant du même coup, en présence, entre lame et lamelle, des tréponèmes et du sérum syphilitique (celui du fournisseur de tréponèmes lui-même) ils observent des agglutinations, qui peuvent, à première vue, être considérées comme une auto-agglutination. Nous-même avons souvent fait cette petite expérience; qu'avec le grumeau on charge fortement la lame de sérosité, très souvent, en une heure, les tréponèmes seront agglutinés.

Il faut donc choisir une malade dont les manifestations syphilitiques ne présentent aucun suintement spontané ni même provoqué par une légère excoriation.

Les syphilides cutanées papuleuses, qui auraient l'avantage de ne donner que peu de sérosité au grattage, sont trop pauvres en tréponèmes pour être utilisées.

§ 2. **Lésions humides, non suintantes.** — Nous conseillons, et c'est la technique qui nous a presque toujours réussi, de choisir une malade dont les plaques exubérantes vulvaires sont fermes, peu ou pas suintantes, encore que recouvertes d'un mince exsudat puriforme.

Les plaques hypertrophiques un peu anciennes (trois à quatre semaines) et qui n'offrent par elles-mêmes, sans traitement, aucune tendance spontanée à la rétrocession nous paraissent les plus favorables. Leur consistance est en général assez ferme grâce au début d'organisation d'un tissu de sclérose ; elles sont encore humides mais non suintantes, leur surface se laisse facilement excorier au moins superficiellement. Dans ces conditions, les tréponèmes sont obtenus en nombre très suffisant et avec le moins de sérosité qu'il est possible.

Nous conseillons, de plus, de choisir, parmi les nombreuses plaques hypertrophiques génitales que présentent certaines de ces malades, celles

qui, tout en restant humides, sont situées le plus loin de la ligne médiane. Le contact des sérosités vaginales, si fréquentes chez ces sujets et si riches en gonocoques ou spirilles, ne peut, en effet, que gêner l'observation.

Les plaques en voie de cicatrisation ou seulement de régression spontanée ne sont pas toujours défavorables ; on trouve parfois un grand nombre de tréponèmes au centre de la lésion, en dedans du liséré cicatriciel.

## C. — Influence du traitement sur l'abondance des tréponèmes dans les lésions.

§ 1. **Traitement général.** — On sait que le traitement général anti-syphilitique exerce une action manifeste sur les tréponèmes, au niveau des accidents. Parfois, en six à sept jours, après une injection de mercure, de calomel notamment, ils disparaissent, complètement ou à peu près, des accidents cutanés ou muqueux. Lévy-Bing (1) cite cependant des observations de Brönnum, de Courtellemont, de Flügel, de Galli-Valerio et Lasueur, de Spitzer, etc., où le nombre de tréponèmes ne fut que peu influencé par le traitement mercuriel ; il est vrai que celui-ci fut réduit dans certaines de ces observations à une seule injection. A ce point de vue, nous signalerons l'observation de la malade 5 (tableau A), chez laquelle cinq injections de cyanure de mercure suffirent pour rendre les tréponèmes rares dans un chancre où ils fourmillaient auparavant. Deux injections de cyanure agissent de même chez la malade 65, au niveau de plaques érosives vulvaires ; même effet, quoique atténué, chez les malades 13, 38 après cinq et dix piqûres de cyanure. En dehors de ces quelques exemples, nous nous sommes assuré, à de multiples reprises, qu'une malade, ayant subi un traitement régulier et récent, ne peut être utilisée pour la séro-agglutination.

§ 2. **Traitement local.** — Le traitement local n'a pas moins d'importance. Metchnikoff et Roux (2), Bodin (3), Maisonneuve (4), Krzysztalowicz et Siedlicki (5) ont déjà insisté sur sa puissance antiseptique et notamment sur celle de la pommade au calomel au tiers. Nous-même (6) avons pu constater qu'une seule application du crayon de nitrate d'argent ou de teinture d'iode suffisait pour stériliser les plaques pendant quatre à cinq

(1) Lévy-Bing, *le Microorganisme de la syphilis*, 1907, p. 257.
(2) Metchnikoff et Roux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1906, v. XX, n° 10, p. 785.
(3) Bodin, *Ann. de Dermat. et de Syphiligr.*, 1905, p. 987.
(4) Maisonneuve, Thèse Paris, 1906.
(5) Krzysztalowicz et Siedlicki, *Monatshefte f. prakt. Dermatolog.*, Bd. XLVI, h. 9, 1908, pp. 423-435.
(6) Jeanselme et Touraine, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 29 juillet 1910.

jours ; les tréponèmes ne pullulent à nouveau qu'après un délai d'une semaine environ. L'action des pommades et des solutés antiseptiques est moins active, elle ne s'exerce que pendant trois à quatre jours en général.

Il s'ensuit que nous devrons soigneusement éliminer toute malade qui aurait subi une cautérisation locale de ses accidents moins de huit jours avant l'expérience.

Et bien plus, nous avons souvent constaté qu'un simple lavage à l'eau savonneuse, ou même à l'eau pure, suffit pour raréfier considérablement les tréponèmes à la surface des plaques. Plusieurs fois, un premier examen dénonçait des tréponèmes en abondance et, après un bain tiède d'un quart d'heure, la surface des lésions était presque stérilisée.

Il faut donc, autant que possible, ne prélever de tréponèmes que quelques heures après que la malade a procédé à des soins de toilette.

Ces indications, longues et minutieuses, paraîtront peut-être fastidieuses; elles seront utiles à tous ceux qui voudront répéter ces expériences et leur permettront d'éviter de longs tâtonnements et des pertes de temps considérables.

*Pour nous résumer*, on choisira une malade, atteinte, depuis plus de trois semaines, de plaques hypertrophiques vulvaires fermes et point trop friables, sans tendance marquée à la rétrocession. Cette malade n'aura pas subi de traitement général (arsenic ou mercure) ni de cautérisation locale depuis au moins huit jours.

### D. — Prélèvement des tréponèmes.

Pour tout prélèvement, la malade est mise en position gynécologique, sur une table à spéculum par exemple, la région génitale étant en bonne lumière, face au jour. Sitôt l'opération terminée, les plaques sont recouvertes d'une étoffe, d'un imperméable pour éviter leur dessiccation; souvent une exposition à l'air, un peu prolongée, suffit, en effet, pour diminuer le nombre des tréponèmes superficiels.

§ 1. **Procédés divers.** — Nous avons toujours procédé par *grattage*. C'est a seule façon d'avoir des fragments aussi pauvres que possible en sérosité.

Nous avons, parfois, dans le but d'avoir un plus grand nombre de tréponèmes, essayé les techniques recommandées par certains auteurs.

Zabolotny et Maslakowetz (1) appliquent la méthode de Bier avec une ventouse en caoutchouc ou un appareil métallique, garni de verre et adapté

(1) Zabolotny et Maslakowetz, *Soc. de Microbiolog. de Saint-Pétersbourg*, 23 févr. 1907.

à une seringue d'aspiration. C'est également la ventouse de Bier qu'emploient Gastou, Comandon, Joltrain, Fouquet, Herxheimer et Löser (1) aspirent la sérosité à la seringue. Levaditi et Petresco (2) ont imaginé d'appliquer, pendant plusieurs heures, un vésicatoire sur une plaque syphilitique; les tréponèmes seraient alors nombreux dans la sérosité recueillie et dans les couches superficielles de la petite ulcération ainsi formée, Flexner (3) a les mêmes résultats, mais plus rapidement par un léger badigeonnage de la plaque à l'ammoniaque.

Par ces divers procédés, nous avons certainement obtenu de nombreux tréponèmes, mais guère plus que par le simple grattage ; ils sont noyés dans la sérosité, et, pour les raisons que nous avons dites, ne peuvent être utilisés pour la réaction.

Voici comment nous procédons :

La plaque est détergée grossièrement, avec un tampon d'ouate hydrophile, de l'exsudat puriforme plus ou moins liquide qui la recouvre. Cette simple friction superficielle suffit, en général, pour mettre à nu une surface blanc grisâtre, formée d'un exsudat plus épais, plus adhérent. On arrive au même résultat, en passant, légèrement, sur la plaque, le dos d'un scalpel.

Cette couche puriforme, que nous enlevons ainsi, contient trop souvent un nombre considérable de *Spirochaete refringens* de Schaudinn, au point de gêner l'examen; les tréponèmes y sont du reste rares. La proportion de ces deux espèces devient inverse lorsqu'on exfolie un peu plus profondément; plus loin encore, on ne trouve que des tréponèmes (Coles) (4). Cette pauvreté de la surface des accidents est du reste un fait bien connu et que Flügel (5), Stone (6), Thibierge, Ravaut et L. Le Sourd (7), Comandon (8), entre autres, ont signalé. Elle a été confirmée par les constatations histologiques de Ehrman (9), de Capelli (10).

§ 2. **Répartition des tréponèmes dans les plaques syphilitiques.** — Nous avons remarqué que, dans les *syphilides papuleuses*, les tréponèmes étaient surtout abondants au sommet même de la papule.

Dans les *syphilides étalées, en surface* (chancre, syphilides érosives),

(1) Herxheimer et Löser, *Münch med. Wchn.*, 1905, n° 46, 14 nov., p. 2212.
(2) Levaditi et Petresco, *Presse médicale*, 1905, n° 78, p. 617.
(3) Flexner, *Med. News*, v. LXXXVII, n° 24, p. 1105, 9 déc. 1905.
(4) Coles, *The British Med. Journal*, 1909, 8 mai, pp. 1117-1120.
(5) Flugel, *Deutsch. med. Wchn.*, 1905, n° 44, p. 1755, 2 novembre.
(6) Stone, *J. Am. Med. Ass.*, v. LII, 1re partie, n° 12, 20 mars 1909, p. 960.
(7) Thibierge, Ravaut et L. Le Sourd, *Soc. méd. des Hôpit.*, 6 avril 1906.
(8) Comandon, Thèse, p. 33.
(9) Ehrmann, *Dermatolog. Zeitschr.*, Bd. XII, H. 6, pp. 393-400, 1906.
(10) Capelli, *Giorn.italiano delle Malat. veneree*, 1908, fasc. III.

c'est à la périphérie de l'ulcération, près de la très mince collerette épidermique qui la circonscrit, qu'on trouve le plus de tréponèmes ; c'est aussi ce qu'a constaté Bayly (1). Il ne faut cependant pas prélever de fragments au niveau même de cette collerette ; les tréponèmes sont trop rares dans les cellules épidermiques.

Sur les *plaques hypertrophiques* tout point de la surface exhaussée peut parfaitement convenir.

En dehors de ces indications générales, il faut cependant savoir que certaines lésions, les chancres, les syphilides érosives notamment, présentent une disposition irrégulière de leurs tréponèmes. Ils pourront pulluler dans une lame tandis que la préparation suivante, montée avec un fragment prélevé à côté du précédent, n'en contiendra qu'un petit nombre. Les coupes en série de Blaschko (2) rendent suffisamment compte de ce fait. Cet accident est beaucoup moins fréquent quand on examine des plaques hypertrophiques.

Les données précédentes permettent ainsi de choisir le point de la lésion syphilitique où le prélèvement sera, sauf exception individuelle, le plus riche en tréponèmes.

§ 3. **Prélèvement du fragment leucocytique.** — L'instrumentation est des plus simples. Un vaccinostyle, un scarificateur suffit ; nous avons, le plus souvent, utilisé un bistouri au tranchant émoussé, mais sans ébréchures.

On gratte alors, aussi légèrement que possible, la surface de la plaque, détergée comme nous l'avons dit, jusqu'à ce que l'on ait détaché un mince fragment de la surface adhérente.

Nous ne conseillons donc pas, loin de là, de chercher à obtenir le sérum d'irritation, *Reizserum* de Hoffmann ou bien la *rosée séreuse* de Nicolas, Favre et André (3). Ces procédés conviennent parfaitement si l'on désire obtenir rapidement de nombreux tréponèmes pour affirmer un diagnostic. Coles (*loc. cit.*), Doutrelepont (*loc. cit.*), Mac Donagh (4), Flügel (*loc. cit.*), Batroff (5), Mucha (6), Thibierge, Ravaut et L. Le Sourd (*loc. cit.*), Gastou, Comandon, etc., recommandent également cette technique, nous l'avons nous-même souvent utilisée.

Mais, pour pratiquer une séro-agglutination, l'excision de la fine pellicule superficielle doit se faire *sans suffusion sanguine* et encore moins sans

(1) Bayly, *The Lancet*, 1909, 11 sept., p. 782.
(2) Blaschko, *Berlin. klin. Wchn.*, 1907, n° 12.
(3) Nicolas, Favre et André, *Lyon Médical*, 18 juin 1905, n° 25, p. 136.
(4 Mac Donagh, *British Journ. of Dermatology*, t. XXXI, sept. 1909, p. 290.
(5) Batroff, *Monthley Cyclop. a. med. Bull.*, Philadelphie, 1909, p. 103.
(6) Mucha, *Med. Klinik*, 1908, n° 39, 27 sept., p. 1498.

sérosité. A enfreindre cette recommandation, on risque d'obtenir, à bref délai, une auto-agglutination et à voir, de ce fait, tous les résultats faussés.

Aussi, quand, par mégarde, on a provoqué quelque minime suffusion sanguine ou séreuse, il faut assécher soigneusement la plaque avant le prélèvement suivant et rejeter la première préparation.

Les copeaux, ainsi enlevés au bout du scalpel, devront autant que possible ne point être trop friables ni se dissocier quand on les place dans le sérum ou quand on les recouvre de la lamelle ; l'abondance de granulations protéiques libres rendrait alors illisibles ces préparations.

Leurs dimensions importent peu ; il suffit qu'ils ne soient pas trop épais pour que le foyer de l'objectif à immersion puisse explorer toute l'épaisseur de la couche liquide qui les entoure. Les fragments que nous prélévions d'habitude mesuraient de 1 à 2 millimètres de diamètre.

C'est donc, dans son ensemble, la technique indiquée par Landsteiner et Mucha (1).

## E. — **Préparation des lames.**

§ 1. **Récolte des sérums.** — On prélève 1 à 2 centimètres cubes de sang, soit à une veine du pli du coude, avec les précautions aseptiques d'usage, soit par ventouse scarifiée. Les instruments, seringues, verres à ventouses, etc., auront toujours été ou bien bouillis dans une solution de sérum physiologique ou bien parfaitement séchés par évaporation rapide; il est indispensable, en effet, d'éviter l'hémolyse dans les sérums.

On peut encore se contenter de recueillir quelques gouttes de sang par piqûre du doigt.

Le sérum est ensuite décanté soit par centrifugation (on peut sans inconvénient ajouter un peu de citrate de soude à 5 pour 1000, pour éviter la coagulation), soit et mieux en laissant rétracter le caillot. Quelques gouttes suffisent pour la réaction.

Les sérums doivent être parfaitement clairs, non hémolysés ; ils peuvent être lactescents.

§ 2. **Montage des préparations.** — Une goutte de ce sérum est mise sur une lame, bien nettoyée ; puis, sitôt le fragment prélevé, il est déposé sur la lame, en plein sérum. On laisse tomber doucement la lamelle.

Le liquide se répand uniformément entre les deux surfaces de verre ; si

(1) Landsteiner et Mucha, *Wiener klin. Wchn*, 1906, n° 35, p. 1349.

le fragment est trop épais, une légère pression suffit alors. Il faut éviter les bulles d'air, elles favorisent la dessiccation rapide.

L'examen de cette lame doit durer, pour être complet, plusieurs heures; les lames se dessèchent, en moyenne, en cinq à sept heures, il est donc nécessaire de les luter. On peut, dans ce but, sertir la préparation d'huile, de vaseline, de cire à cacheter; la paraffine, fusible à une faible température, est d'un emploi très pratique.

Un protocole de l'opération est toujours rédigé. Chaque lame, numérotée, est inscrite avec le nom ou le numéro de la malade qui a fourni les tréponèmes; l'origine du sérum à examiner est également inscrite ainsi que l'heure à laquelle les fragments de tissu syphilitique ont été mis en contact avec le sérum.

## F — Ultra-microscope.

§ 1. **Dispositif.** — Le modèle d'ultra-microscope n'importe que médiocrement, pourvu qu'il soit pratique, bien éclairant, facile à installer et surtout de mise au point rapide. On trouvera tous les détails bibliographiques relatifs à la théorie et à la pratique de l'ultra-microscope dans les excellents articles de Gastou (1), de Levaditi (2), de Comandon (3).

Nous avons surtout utilisé le dispositif de Leitz; moins d'une minute suffit, avec un peu d'habitude, pour l'installer et le centrer convenablement. Presque tous les examens ont été faits avec un fort bec Auer; il constitue une source lumineuse très suffisante. Nous recommandons l'usage d'écrans pour garantir la préparation contre la lumière directe qui peut gêner à certaines heures de la journée.

Les plus forts grossissements ne sont pas les plus avantageux pour suivre les différentes phases d'une séro-agglutination. L'objectif à immersion au 1/12e de Leitz, avec un oculaire faible et un tirage du tube à 17 centimètres permet de voir très suffisamment les tréponèmes et d'explorer avec rapidité les diverses couches de la préparation.

§ 2. **Action de l'ultra-microscope sur les tréponèmes.** — On s'est demandé si les rayons lumineux et caloriques de la source d'éclairage n'exerçaient point quelque action nocive sur les tréponèmes, surtout si l'examen se prolonge.

(1) Gastou, *l'Ultra-microscope*, J.-B. Baillère, 1910; *Presse médicale*, 1908, n° 30, p. 237; Gastou et Comandon, *Soc. méd. des Hôpit.*, 19 mars 1909.

(2) Levaditi, *Ann. de Dermat. et de Syphiligr.*, v. X, n° 2, 1909, pp. 119-130.

(3) Comandon, Thèse Paris, 1909, pp. 11-28; *Ann. des Malad. vénériennes*, 1909, t. IV, n° 2, pp. 96-110, février.

Nous ne le croyons pas; en tout cas, cette action doit être très faible. Il nous est arrivé de laisser des préparations plus de deux heures sous le microscope, en plein éclairage, sans que, pour cela, les tréponèmes aient seulement diminué de mobilité et encore moins aient montré quelque dégénérescence.

Au surplus, toutes les lames étaient examinées, chacune à leur tour et pendant un temps sensiblement équivalent; elles ont été, sur ce point, placées dans les mêmes conditions; elles restent comparables.

## CHAPITRE IV

## ACTION DES SÉRUMS SYPHILITIQUES SUR LES TRÉPONÈMES SÉRO-AGGLUTINATION

Une fois les détails de technique fixés, nous décrivons en détail les différentes phases de l'agglutination des tréponèmes en sérum syphilitique.

Nous conviendrons, pour la netteté des faits, que ce sérum provient d'un malade à la période secondaire, en pleine roséole, et qu'il n'a pas encore suivi de traitement intensif.

### A. — Conditions nécessaires à l'agglutination.

§ 1. Richesse des lésions syphilitiques en tréponèmes. — Il faut que les fragments prélevés soient assez riches en tréponèmes pour que ceux d'entre eux qui passeront dans le liquide ambiant soient en nombre suffisant.

Un premier examen, en sérum physiologique, permettra de se rendre compte de la valeur de telle malade à ce point de vue spécial. Qu'en dix minutes l'examen de cette lame d'essai ne révèle qu'un petit nombre de tréponèmes au voisinage immédiat du fragment ou en voie de se libérer, on fera quelques prélèvements sur les lésions voisines et si ces essais sont encore insuffisants, la malade sera éliminée.

Si, par ailleurs, les hématies sont nombreuses, en amas, dans la préparation ou si les granulations protéiques sont assez abondantes pour donner à tout le champ un aspect laiteux, on choisira mieux de nouveaux fragments syphilitiques, en évitant toute suffusion sanguine ou séreuse.

De la richesse des préparations en tréponèmes dépend la rapidité de l'agglutination. C'est ce qui ressort nettement de la lecture du tableau A, où, à côté de chaque essai, a été inscrite l'abondance des tréponèmes dans les préparations.

Pour permettre la lecture rapide de ces tableaux, nous avons admis les désignations conventionnelles suivantes. « Innombrables » signifie que les tréponèmes sont trop nombreux pour être, même grossièrement, numérés; leur densité rappelle celle d'une culture pure de bacilles d'Eberth, en bouillon, de vingt-quatre ou trente-six heures. « Très nombreux » répond à un chiffre de tréponèmes pouvant varier d'une vingtaine à une centaine d'individus par champ (obj. 1/12, Leitz, ocul. 3); « nombreux » de 5 à 6 tréponèmes à une trentaine; « assez nombreux » de 1 à 5-6 tréponèmes; « rares » à moins de 1 ou 2 tréponèmes par champ.

Cette division, il va sans dire, n'a rien d'absolu. Très souvent, une préparation peut être classée dans plusieurs catégories à la fois, suivant le point examiné; nous choisissons alors celui de ces termes qui s'applique aux régions les plus favorables à l'examen : anfractuosités des bords du fragment, faible densité des granulations protéiques, absence d'hématies.

Il suffit, dans ces cas, de préciser quelques repères pour retrouver rapidement, aux examens ultérieurs, le point primitivement observé.

Quelques exemples montreront l'importance qu'il y a à tenir compte de l'abondance des tréponèmes, lorsqu'on observe leur agglutination. Nous choisirons, pour les rendre plus évidents, des cas où tous les éléments, autres que le nombre des tréponèmes, étaient restés identiques d'un essai aux suivants : sérum d'un même syphilitique, non soigné dans l'intervalle des examens, même fournisseur de tréponèmes, etc.

Le sérum 65 (tableau A, p. 178, n° 13) agglutine nettement en quinze minutes et très fortement en quatre heures des tréponèmes *très nombreux;* dans un deuxième essai, le même jour, les microbes sont *rares*, nous ne notons aucune agglutination en deux heures. Deux jours après, nouvel essai, les tréponèmes sont *assez nombreux*, l'agglutination est faible en une heure quarante; deux jours plus tard encore, ce sérum agglutine des tréponèmes *nombreux*, nettement en une heure trente, fortement en deux heures trente.

Le sérum 81 (tabl. A, p. 180, n° 21) ne donne, une première fois, qu'une faible agglutination en trois heures vingt, avec des tréponèmes *peu nombreux;* à une deuxième recherche une très forte agglutination en deux heures trente avec des tréponèmes *très nombreux;* au troisième essai, les tréponèmes sont *innombrables*, l'agglutination est forte en une heure, très forte en une heure trente.

Le sérum 127 (tabl. A, p. 180, n° 29) donne les mêmes résultats.

C'est encore ce que montrent les malades 63, 65, 78 (tabl. A, p. 186, n°s 19, 20, 24).

Ces exemples sont peu nombreux. C'est que nous avons justement éliminé, sans les étudier plus longtemps, les préparations où les tréponèmes étaient en nombre trop faible ou irrégulier d'une lame à l'autre.

Nous n'avons donc pas noté, dans le tableau A, les essais où les tréponèmes, en nombre restreint, ne se sont pas agglutinés, quoique en sérum syphilitique et après un examen prolongé. Ils sont fréquents, trop fréquents même, car les lésions assez riches en tréponèmes ne sont pas les plus courantes, mais on admettra facilement que, quelque soit la teneur d'un sérum en agglutinines, celles-ci ne suffisent pas pour agglutiner, avant leur mort, des tréponèmes trop éloignés les uns des autres. Il en est de même pour les séro-agglutinations les plus connues, les plus sensibles; lorsqu'on dilue progressivement des cultures de bacilles d'Eberth, il arrive, à un certain taux, qu'ils ne s'agglutinent plus.

§ 2. **Mobilité des tréponèmes.** — *Il est indispensable, pour qu'ils puissent s'agglutiner, que les tréponèmes soient mobiles* et par conséquent vivants.

Jamais, nous n'avons vu de tréponèmes morts s'agglutiner, même peu de temps après la disparition de leurs mouvements. Ils tombent alors lentement au fond de la nappe liquide de la préparation et se déposent sur la lame. Au cas où ils sont innombrables, ils peuvent se disposer les uns sur les autres, au hasard de la chute, s'accumuler même par places, en amas plus ou moins confluents. Ces *agglomérats* n'ont rien de la disposition stellaire typique des *agglutinats*.

Il s'ensuit que, si par des manipulations ultérieures, on a altéré la vitalité des tréponèmes, il ne faut plus s'attendre à les voir s'agglutiner.

Or, on sait la grande fragilité de ce parasite et un grand nombre de nos expériences ont été rendues délicates ou infructueuses par la nécessité d'opérer, toujours, en milieu rigoureusement isotonique.

C'est dire encore que cette fragilité s'oppose à l'emploi de la plupart des agents physiques ou chimiques tels que la chaleur et la dessiccation.

De ce fait important, découlent deux applications pratiques.

Il est, tout d'abord, impossible de réserver pour les jours suivants une riche provision de tréponèmes telle qu'en fournirait une lésion syphilitique excisée par biopsie, ou des organes d'hérédo-spécifiques; il est inutile de chercher à conserver des tréponèmes, aussi bien entre lame et lamelle, qu'en tubes capillaires fermés. Chaque fois que l'on veut pratiquer une séro-agglutination, on doit se procurer des tréponèmes frais, et, sitôt prélevés, les mettre en contact avec le sérum à examiner.

D'autre part, lorsque, au cours des examens répétés d'une même préparation, nous constatons que les tréponèmes sont devenus immobiles, il est inutile d'en poursuivre plus longtemps l'observation. Si, à ce moment, il n'existe pas d'agglutinat, le résultat doit être considéré comme définitivement négatif; si le sérum est agglutinant, les amas, qui se sont sans

cesse accrus jusqu'alors, vont cesser d'augmenter; dans ce cas encore, l'observation est définitive; jamais, l'agglutination ne sera plus marquée.

La durée de vie du tréponème n'excède guère vingt-quatre heures en sérum non syphilitique et huit heures en sérum syphilitique. On voit quelle peut être la plus grande durée de l'examen dans une recherche de séro-agglutination.

On voit encore que l'on peut attacher quelque valeur au seul fait de constater la mort des tréponèmes en plus ou en moins de sept à huit heures. Ce peut être là, dans certains cas, une donnée assez utile pour le diagnostic.

§ 3. **Influence de la température sur l'agglutination.** — Presque toutes nos recherches ont été effectuées à la température du laboratoire, c'est-à-dire entre 15 et 18°.

Nous avons cherché à plusieurs reprises (tabl. A, pp. 177, 181), si un séjour plus ou moins prolongé à l'étuve à 37° accélérait ou non l'agglutination. Il ne nous a pas paru que cette température exerçât une action bien nette sur la réaction. Des lames témoins nous ont montré les mêmes figures d'agglutination, à peu près dans les mêmes délais. Cette précaution supplémentaire est donc inutile.

Une température plus élevée, 55° par exemple, qui détruirait les agglutinines locales, tue immédiatement les tréponèmes qui ne peuvent dès lors s'agglutiner.

## B. — **Phases de l'agglutination des tréponèmes.**

Lorsque l'on examine, pendant plusieurs heures, une préparation où toutes les conditions précédentes ont été remplies, de près ou de loin, on assiste à toute une série de phénomènes qui se déroulent toujours fort régulièrement

§ 1. **Stades prémonitoires de l'agglutination.** — Avant que ne se produise l'agglutination proprement dite, les tréponèmes montrent certaines figures, assez particulières ; que nous désignons sous le terme général de *stades prémonitoires de l'agglutination*. Ces figures ont, pour cette raison, une valeur séméiologique qui, pour n'être pas absolue, est cependant assez importante.

Mouvements convulsifs. — Dès que les tréponèmes ont fait issue hors du fragment leucocytique, ils se meuvent dans le liquide ambiant. Ces mouvements ne présentent d'abord rien de spécial.

Mais bientôt, on voit les tréponèmes s'agiter de mouvements convulsifs. Leur corps se courbe brusquement, suivant l'axe longitudinal, à angle droit ou obtus, en baïonnette, en Z., etc., se déforme aussitôt en sens inverse ; il bouscule les granulations protéiques et s'agite incessamment. Cependant, le corps du microbe n'est pas plus réfringent, on ne voit que rarement des ondes de contraction le long des spires. Ces mouvements sont actifs, volontaires, indépendants de tout courant dans la préparation, de tout contact avec les éléments figurés.

Ces mouvements convulsifs apparaissent en général d'autant plus rapidement que le sérum est plus agglutinant, c'est-à-dire que l'agglutination sera plus précoce ou plus intense. Ces mouvements peuvent survenir dès dix minutes après la mise en contact des tréponèmes avec le sérum, si l'agglutination doit être forte ; si elle doit être faible ou lente, ces mouvements peuvent ne se produire qu'après un délai de une ou deux heures.

Des exemples :

Les mouvements des tréponèmes deviennent convulsifs en 10 minutes chez la malade 6 (tableau A, p. 176, n° 1), l'agglutination est forte quand on examine la lame deux heures après ; chez la malade 8 (tableau A, p. 182, n° 2), ces mouvements apparaissent encore en 10 minutes, l'agglutination est forte en 1 h. 25. Il en est de même chez les malades 61 (tableau A, p. 186, n° 18), 73 (tableau A, p. 186, n° 22), 119 (tableau A, p. 188, n° 38).

Par contre, on n'observe de mouvements convulsifs qu'en 1 h. 40, chez la malade 22 (tableau A, p. 176, n° 4), l'agglutination est faible chez elle. Avec la malade 12 (tableau A, p. 182, n° 4), chez laquelle les mouvements convulsifs ne sont vus que deux heures après le contact, l'agglutination est bien marquée, mais elle est lente et nécessite un délai de 3 h. 30 etc.

Cette règle comporte évidemment des exceptions : telle est la malade 4 (tableau A, p. 182, n° 1) : mais elle nous paraît s'appliquer à la grande majorité des faits. Elle peut donc, jusqu'à un certain point, faciliter une expérience de séro-agglutination, puisqu'elle permet de prévoir, à plus ou moins longue échéance, l'apparition des agglutinats proprement dits.

Nous ne voulons pas dire que les mouvements convulsifs annoncent, forcément, l'agglutination prochaine ; ce serait là une erreur. Nous les avons parfois notés dans des préparations qui, pourtant, n'ont pas agglutiné, si longtemps qu'on les ait examinées (par exemple malade 7 : tableau A, p. 176, n° 2).

Mais, et c'est là un point intéressant, nous n'avons jamais observé de tels mouvements convulsifs dans des sérums provenant de sujets indemnes de syphilis. Par là même, la constatation de ces mouvements acquiert déjà quelque valeur diagnostique. Cependant, pour ne pas vouloir faire dire aux faits plus qu'ils ne peuvent, pour éviter d'établir aussitôt une loi, une seule

déduction pratique nous paraît s'autoriser : les préparations, dont les tréponèmes présentent des mouvements convulsifs, doivent être particulièrement surveillées, l'agglutination est fréquente chez elles, souvent elle est prochaine.

Tréponèmes en boucles. — Il est courant, presque constant même, de voir dans les lames, qui présenteront des agglutinats, certains tréponèmes former une boucle fermée. L'un d'entre eux, en général de forme longue, s'incurve, d'abord convulsivement, par saccades, puis plus lentement, en formant une inflexion latérale de tout son corps. Les extrémités se rapprochent, bientôt elles sont en contact. Le tréponème se présente alors sous la forme définitive d'une boucle fermée. Les spires restent régulières, de réfringence égale ; au point de réunion des extrémités, le tréponème paraît plus brillant, plus épais, c'est là l'effet de la superposition ou de l'enlacement des extrémités.

Il aurait été intéressant de savoir si le flagellum prenait quelque part à ce phénonème en coaptant les extrémités, nous l'admettrions volontiers ; mais nous ne sommes jamais parvenu à obtenir des colorations suffisamment nettes pour éclaircir cette question.

Les trépomènes en boucle ne sont pas toujours régulièrement circulaires, ils affectent souvent la forme d'un O, d'un ovale, d'une parabole. Seules, les extrémités peuvent entrer en contact les unes avec les autres et nous n'avons jamais vu l'extrémité d'un tréponème s'unir avec un segment de son propre corps ou avec celui d'un voisin, réalisant, par exemple, la forme d'un P ou d'un Q.

Suivant leur incidence les boucles paraissent linéaires, quand elles sont vues de profil, plates, allongées, de trois quarts, enfin, à peu près circulaires, de face.

Ces tréponèmes en boucles sont bien mobiles ; on voit des contractions, des vibrations régulières, des secousses intermittentes des spires, comme si le microbe tentait de se dégager. Nous avons d'ailleurs vu, parfois, des boucles se désunir et les tréponèmes reprendre leur forme allongée primitive.

L'apparition de ces boucles suit de peu celle des mouvements convulsifs. Elle précède, de plus près encore, l'agglutination proprement dite. Nous accordons cependant plus de valeur aux formes en boucles, car il a été bien rare que nous en observions dans une préparation, sans voir peu après (10-20 minutes), de véritables agglutinats.

Tréponèmes en angles. — Très souvent, deux tréponèmes, d'abord isolés, se rapprochent l'un de l'autre. Ils présentent quelques hésitations dans leurs mouvements, puis se joignent par leurs extrémités voisines ; ils restent, ainsi, fixés l'un à l'autre, solidaires dans les mouvements d'ensemble

de cette association, indépendants dans les mouvements propres de chaque individu.

L'angle ainsi formé par les deux tréponèmes réunis est des plus variables d'un moment à l'autre, tantôt en V plus ou moins ouvert, tantôt en L; ils ne se mettent que rarement en ligne droite. Ici encore, le point d'union des deux microbes est marqué par un corpuscule très brillant.

Ces formes spéciales ont été souvent interprétées comme un mode de division. Le fait est possible, mais nous pensons qu'il s'agit plutôt, au moins dans nombre de cas, d'un début, très faible il est vrai, d'agglutination qui va s'accentuer par la suite.

Ces tréponèmes en angle, dont la fréquence est très grande, ont certainement moins de valeur pronostique que les formes en boucle; nous les voyons couramment dans des sérums qui n'agglutineront pas. Cependant, leur délai d'apparition est sensiblement le même que celui des formes annulaires; on observe ces différentes figures simultanément, les unes à côté des autres. Aussi admettons-nous que les tréponèmes en angle constituent souvent un de ces stades prémonitoires de l'agglutination.

§ 2. **Agglutinats proprement dits.** — C'est en général en une heure, ou un peu plus, que, dans un sérum moyennement agglutinant, apparaissent les premières formations en étoile, les agglutinats proprement dits.

Prolongeons l'examen d'une des figures en boucle ou en angle, nous verrons bientôt un des tréponèmes voisins, s'en approcher. Ses mouvements sont lents, incertains; tantôt il vient à elle, tantôt il s'en écarte, mais la distance qui les sépare diminue lentement. Ce tréponème ne se distingue en rien des autres : même aspect fin et homogène des vrilles, mêmes mouvements réguliers qui sont dans ce cas surtout longitudinaux.

Parfois, arrivé au voisinage immédiat de la boucle ou de l'angle, on le voit se retourner sur lui-même et présenter au contact son autre extrémité. Ce phénomène est des plus intéressants, puisqu'il semble dénoncer une certaine électivité, une différenciation entre chacune des extrémités. Nous n'avons jamais pu réussir de coloration de cils; de sorte qu'il nous est impossible de préciser si le contact s'établit et se maintient par une extrémité flagellée.

Quoi qu'il en soit, arrivé à quelques $\mu$ de distance du point d'union de la boucle ou de l'angle du V, ce tréponème se porte brusquement en avant et se joint à ce point par son extrémité. Ce mouvement donne même parfois l'impression d'un déclic, tant il est brusque.

Ainsi se forme un premier rudiment d'agglutinat; il ne comporte encore que deux ou trois branches. Le nouvel associé présente d'abord quelques mouvements convulsifs, puis ceux-ci deviennent plus lents, réduits à quel-

ques oscillations autour de son axe ; mais il reste vivant, ainsi qu'en témoignent les vibrations des spires.

Ce processus se répète, identique à quelques détails près, pour les tréponèmes voisins qui viennent s'accoler les uns après les autres au premier petit groupement. L'agglutinat s'enrichit ainsi progressivement, tant que les tréponèmes restent vivants dans la préparation.

Au fur et à mesure qu'ils se joignent, les tréponèmes se fixent par une de leurs extrémités aux extrémités déjà réunies des premiers, le corps et le pôle opposé restant libres.

Il en résulte que les amas prennent une disposition très spéciale. Tous les tréponèmes tiennent ensemble par une de leurs extrémités, leur point de convergence se figure, à l'ultra-microscope, par un corpuscule plus ou moins volumineux et très réfringent ; les corps spiralés rayonnent autour de ce point en divergeant ; les extrémités opposées sont libres, indépendantes et séparées les unes des autres. Cette *disposition en étoile* est très caractéristique ; elle est la marque de l'*agglutination spécifique*. Elle ne se peut produire que si les tréponèmes sont en *contact avec un sérum syphilitique* ; aucun autre milieu ne peut la provoquer.

C'est à cette disposition en étoile que nous réservons le terme d' *agglutinat* (nous emploierons souvent désormais le mot d' « étoile » à son lieu), l'*agglomérat* désignant, pour nous, les amas incoordonnés que peuvent former les tréponèmes, avant leur mort, en milieu syphilitique ou non.

Ces agglutinats constituent, quand ils atteignent quelque volume, de véritables masses sphériques ; les tréponèmes divergent dans toutes les directions et dans tous les plans ; certains d'entre eux sont visibles sur toute leur longueur, d'autres, obliquement dirigés, ne présentent dans le champ microscopique qu'un segment de leur corps. Il faut donc explorer les différentes couches de la préparation pour savoir si les tréponèmes sont bien convergents et, dans ce cas, le nombre d'individus ainsi associés.

Ces étoiles ne sont pas toujours aussi caractéristiques ; certains rayons peuvent ne pas être exactement linéaires, mais se recourber, devenir un peu obliques et se mêler aux voisins ; parfois même il se fait, par enchevêtrement de plusieurs tréponènes voisins, de petits nœuds excentriques. Tous ces détails seront facilement analysés, à la vis micrométrique.

Il peut se faire aussi, lorsque l'étoile a pris naissance sur un tréponème primitivement formé en boucle et qu'elle est réduite à un petit nombre de branches, que la persistance de cette boucle fasse croire à une agglutination atypique comme si l'un des parasites s'était accolé de champ, en croisant les rayons de l'amas. Il suffit de regarder plus attentivement ; on rétablit

toujours la continuité de la bouche initiale, on voit que son contour aboutit au point d'intersection commun.

Enfin, nous n'avons jamais vu de tréponème s'agglutiner tangentiellement à une étoile, par le corps et non par une des extrémités. Pour se joindre aux autres, il se fraie toujours un passage en s'insinuant entre les rayons pour aller tenir au centre de l'amas.

Les tréponèmes agglutinés n'en restent pas moins mobiles; ils présentent quelques mouvements de latéralité et de continuelles vibrations ou contractions des spires. Aussi l'étoile flotte-t-elle dans le liquide, sans jamais se déposer sur la lame, tant que les microbes restent vivants. Bien plus, on voit souvent les étoiles, surtout quand elles sont encore petites, se déplacer dans leur ensemble, par des mouvements propres de chacune des branches, indépendamment des courants de la préparation.

Il peut arriver encore que des agglutinats se forment à une très faible distance des bords du fragment leucocytique. On voit parfois alors des tréponèmes se dégager d'entre les cellules et s'agglutiner dès que la partie libérée de leur corps est suffisamment longue pour atteindre l'amas; leur extrémité postérieure restant engagée. Ces tréponèmes servent alors de liens d'arrêt à l'étoile qui est comme ancrée sur le bord du fragment.

**Degré d'agglutination.** — La disposition stellaire des agglutinats se reconnaît très facilement, alors qu'un petit nombre d'individus seulement sont réunis. Suivant le nombre et la disposition des tréponèmes qui concourent à former ces amas, nous reconnaissons, un peu arbitrairement, il est vrai, quatre degrés dans l'agglutination.

Dans un *premier degré,* les étoiles sont petites, peu fournies, constituées par trois ou quatre tréponèmes seulement; elles sont très facilement reconnaissables à leur disposition radiée, à condition toutefois de faire varier constamment la mise au point. Les tréponèmes sont souvent orientés dans tous les plans de la nappe liquide et l'on peut constater, dans ces conditions, qu'un agglutinat qui ne paraît comprendre que deux ou trois individus s'en compose en réalité d'un nombre plus grand.

Dans certains cas, ces étoiles de trois ou quatre branches ne sont que le début d'agglutinats plus considérables; mais, dans certains sérums peu agglutinants, le processus ne dépasse pas ce premier degré, encore nécessite-t-il souvent un délai assez long pour atteindre quatre heures. De tels agglutinats sont en général peu nombreux : un tous les champs, parfois moins encore. Les autres tréponèmes restent libres et vivants jusqu'au moment où isolés ou agglomérés, ils meurent tous, à peu près dans les mêmes délais.

Nous avons désigné dans nos tableaux et nos expériences cette *faible agglutination* par l'*indice* $A_1$.

Mais il peut arriver aussi qu'un sérum beaucoup plus agglutinant ne provoque la formation que de telles petites étoiles ; celles-ci sont, par contre, très nombreuses, tandis qu'on ne voit pour ainsi dire pas de tréponèmes isolés. Il va sans dire que ces préparations ont alors été classées dans l'une des catégories suivantes.

Dans un *deuxième degré*, les étoiles sont formées par six à huit ou dix tréponèmes; elles se présentent, en général, avec une moyenne de un à deux amas par champ microscopique.

Encore que ce puisse être là le stade initial de plus forts agglutinats, c'est à ce degré que se borne l'action, d'ailleurs bien suffisamment caractérisée, de nombreux sérums syphilitiques.

Une heure et demie à deux heures sont le plus souvent nécessaires à leur formation, ils ne s'enrichissent que peu par la suite.

C'est là une *agglutination moyenne*, que nous désignons par *l'indice* $A_2$.

Dans un *troisième degré*, nous comprenons les agglutinats, déjà volumineux, auxquels contribuent plus de dix à quinze individus. Nous leur joignons les amas du premier degré, lorsqu'ils sont très nombreux et englobent à peu près tous les tréponèmes de la préparation.

Déjà, à ce taux, les étoiles sont plus difficiles à analyser. Si les rayons, au moins à la périphérie, sont encore libres et nets, la partie centrale de l'agglutinat est formée par une masse très brillante, à peine striée radiairement.

Ces agglutinats sont, en général, d'apparition plus tardive. Sauf dans certains sérums, les plus agglutinants, on ne les voit guère avant deux ou trois heures et souvent plus.

Cette *agglutination forte* a été désignée par l'*indice* $A_3$.

Enfin, un *quatrième degré* est constitué par les étoiles très volumineuses, celles dont on ne peut compter les rayons tant ils sont nombreux et serrés. Ces agglutinats peuvent être visibles même à un faible grossissement, à l'objectif 3, par exemple. L'agglutination est en général assez intense pour qu'il soit impossible de trouver un tréponème isolé dans la préparation.

De telles agglutinations sont loin d'être rares. Elles s'observent, ou bien rapidement en une heure environ lorsque le sérum est très agglutinant, ou bien d'une façon relativement tardive en quatre à cinq heures par enrichissement progressif des agglutinats du troisième degré.

C'est là une *agglutination très forte*; l'*indice* $A_4$ la caractérise dans nos tableaux.

Nous pouvons donc, dans l'ensemble, apprécier le pouvoir agglutinant des sérums suivant l'un des trois modes suivants :

Certains sérums ne sont que peu agglutinants : les étoiles sont rares et petites, elles sont souvent tardives.

D'autres sont plus agglutinants ; les amas qu'ils provoquent sont d'abord médiocres, puis de plus en plus volumineux ; ils peuvent ainsi franchir successivement les quatre degrés que nous avons décrits, mais cette progression est assez lente. Ces sérums ont un pouvoir agglutinant assez puissant, mais d'action peu rapide. Ils se caractérisent ou bien par quelques grosses étoiles, ou bien par de très nombreux petits agglutinats.

Enfin, certains sérums sont très agglutinants, les amas des tréponèmes sont rapides et volumineux.

Il semble qu'il y ait lieu de considérer deux qualités différentes dans l'activité d'un sérum agglutinant ; l'une se caractérise surtout par sa rapidité d'action, l'autre par son intensité. Dans la majorité des cas ces deux effets sont corollaires et simultanés, mais ils peuvent parfois se dissocier.

**Vitalité des agglutinats.** — Tous les agglutinats, quels qu'ils soient, sont constitués par des tréponèmes vivants. Ceux-ci sont animés de légers mouvements d'inflexion latérale et surtout de petites contractions en ondes de leurs spires. Mais bientôt ces mouvements diminuent, les tréponèmes s'immobilisent ; l'agglutinat est mort. Pendant quelque temps encore, l'étoile flotte dans le liquide, ses détails subsistent, intacts, à ce point près que les tréponèmes inertes n'obéissent plus qu'aux fluctuations de courants du liquide.

Le délai dans lequel survient la mort des tréponèmes agglutinés est assez variable ; il est cependant presque toujours inférieur à six heures. Passé ce temps, nous n'avons vu qu'une seule fois un agglutinat vivant.

Il est intéressant, à ce propos, de comparer la vitalité des tréponèmes agglutinés et celle des tréponèmes libres. Nous avons réuni, à cet effet, 54 observations, où les examens ont été multipliés entre quatre et sept heures. Il y eut agglutination dans 33 cas ; dans 21, les tréponèmes n'agglutinèrent pas, malgré que toutes les préparations fussent en sérum syphilitique (tréponèmes trop peu abondants, syphilis à la période du chancre, etc.). Le tableau suivant résume ces observations. Il a été dressé en établissant le pourcentage des tréponèmes agglutinés d'une part et celui des tréponèmes restés isolés d'autre part.

On voit, par ce tableau, qu'aux environs de quatre heures, le nombre des tréponèmes, libres ou agglutinés, restés mobiles, est sensiblement le même ; mais tandis qu'une proportion élevée d'agglutinats restent vivants entre quatre et six heures (36,2 p. 100), celle des tréponèmes isolés et

mobiles est beaucoup plus faible (14 p. 100). A partir de six heures, délai habituel de la mort de tout tréponème en sérum syphilitique, les chiffres redeviennent à peu près équivalents dans les deux catégories; on ne trouve que bien rarement des tréponèmes restés vivants.

En d'autres termes, la durée de vie des tréponèmes agglutinés atteint

**TABLEAU D**

**Vitalité comparée des tréponèmes agglutinés ou restés isolés.**

| | | MOMENT DES EXAMENS : | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MOINS DE 4 H. | 4-5 HEURES | 5-6 HEURES | 6-7 HEURES | PLUS DE 7 H. |
| Tréponèmes restés mobiles | agglutinés | 24,2 | 18,1 | 18,1 | 3,3 | 0 |
| | non agglutinés | 19,1 | 9,2 | 4,8 | 0 | 3,2 |
| Tréponèmes devenus immobiles | agglutinés | 4,6 | 3,3 | 6,6 | 15,1 | 3,6 |
| | non agglutinés | 3,8 | 3,8 | 22,8 | 32,3 | 4,8 |

souvent six heures; celle des tréponèmes restés libres dépasse rarement quatre heures.

Nous aurons à constater l'intérêt de ce point en étudiant les anticorps syphilitiques.

**Dégénérescence des agglutinats.** — « Si on laisse les spirochètes dans le sérum, ils présentent des modifications plus marquées. Les amas de spirochètes se transforment en masses granuleuses ; on constate l'existence de tréponèmes isolés, mais ils sont très pâles et granuleux. Dans les amas, on peut alors difficilement reconnaître chaque tréponème même quand les préparations sont colorées, tandis que, au début, la coloration donnait de très bons résultats. » C'est ainsi que Zabolotny et Malakowetz (1) décrivent la dégénérescence des agglutinats. Nous ajouterons à cette excellente description que, une fois les tréponèmes morts, les agglutinats se déposent sur la lame. Ils subissent ensuite la dégénérescence granuleuse qui débute par leur centre. En quelques heures, la morphologie des agglutinats devient méconnaissable: ce sont des amas granuleux dans lesquels on ne retrouve

(1) ZABOLOTNY et MASLAKOWETZ, *Roussky Wratch*, 17 mars 1907.

plus aucun détail de structure et que l'on peut retrouver pendant un à trois jours. Plus tard leur masse se disloque, les granulations sont disséminées.

### C. — Étoiles éphémères.

C'est là un phénomène des plus intéressants qui trouve son analogie dans les trypanosomiases.

On voit parfois, assez rarement du reste, des tréponèmes former de petites étoiles de quatre à six branches, une heure environ après la mise en contact des tréponèmes avec le sérum. Rien ne permet de les distinguer des autres agglutinats que, peut-être, une mobilité anormale de leurs éléments.

Mais si, par occasion, on les observe d'une façon suivie pendant quelques instants, on voit, après deux à cinq minutes, les tréponèmes se libérer, presque tous en même temps, et redevenir libres et mobiles dans le liquide ambiant.

Nous n'avons jamais constaté ce phénomène dans un sérum syphilitique; trois fois nous l'avons vu dans une solution physiologique de chlorure de sodium et trois fois dans le sérum provenant d'un sujet non syphilitique. Ces étoiles sont apparues respectivement dans les délais de 1 h. 40, 1 h. 35. 1 h. 02, 1 h. 05 et 1 h. 40 après le contact. Nous aurons à revenir sur ce fait pour l'interpréter.

Il doit, en tout cas, être plus fréquent qu'il ne semble. Étant donnée la similitude absolue entre les étoiles éphémères et permanentes, l'attention n'est point attirée vers celles-là, on ne songe pas à prolonger leur examen plus qu'il ne suffit pour constater l'agglutinat ; elles sont alors notées comme étoiles permanentes.

### D. — Diagnostic des agglutinats.

Deux types d'erreurs sont à éviter.

Dans un premier ordre de faits, on peut ne pas voir des agglutinats qui existent cependant. Ceux-ci sont quelquefois difficiles à discerner au milieu d'éléments figurés abondants; le fond de la préparation, illuminé par les reflets de ces corps réfringents, devient plus ou moins gris, parfois laiteux; les tréponèmes tranchent très mal sur cette demi-obscurité, une certaine habitude de l'ultra-microscope est alors nécessaire.

Ailleurs, les agglutinats flottent dans la nappe liquide de la préparation et si, chaque fois que l'on a examiné une nouvelle région de la lame, on n'a pas exploré soigneusement ses différentes couches, à la vis micrométrique, très souvent de nombreux agglutinats passent inaperçus.

Dans un deuxième groupe, on peut assimiler à des agglutinats diverses formations qui les rappellent de plus ou moins loin ; on est alors exposé à enregistrer comme positive ou intense une réaction négative ou faible.

Quelquefois, de fines granulations rappellent par leur disposition vaguement sinusoïde l'aspect de certains tréponèmes dégénérés ; on ne trouve pas cependant, dans ce cas, le filament plus pâle qui relierait ces granulations s'il s'agissait d'un tréponème.

Des impuretés, des défauts dans la lame et la lamelle, erreurs parfois commises, sont faciles à éliminer. Lorsque leur mise au point est parfaite, à ce moment précis on ne voit plus de granulations agitées de mouvements browniens : c'est qu'alors le foyer de l'objectif ne porte plus dans le liquide mais sur la surface de la lame ou de la lamelle.

De fins filaments de fibrine peuvent en imposer pour des tréponèmes ; mais ils sont plus rectilignes, pâles et plus fins, ils offrent souvent un aspect réticulé.

Nous ne parlons pas, à dessein, des erreurs que peuvent faire commettre certains spirochètes saprophytes des plaies ulcérées, syphilitiques ou non. Leur diagnostic est très facile ; nous renvoyons pour leur étude aux ouvrages spéciaux (Schaudinn et Hoffmann, Gastou, Levaditi, Comandon, Mac Donagh, etc.). Seul, le *Spirochæte dentium* offre quelque difficulté ; aussi, n'avons-nous prélevé de produits syphilitiques qu'une seule fois sur des plaques muqueuses érosives de la langue.

Nous signalerons cependant la confusion que peuvent faire commettre des amas de *Spirochæte refringens*, tels qu'il peut s'en produire au moment de la mort de ces parasites. Mais ces amas n'ont pas la disposition radiée caractéristique des agglutinats du *Treponema pallidum*.

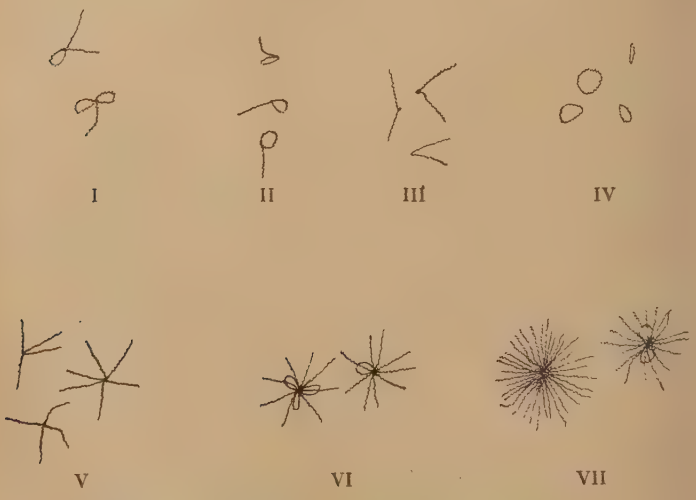
Ce sont les tréponèmes eux-mêmes qui présentent parfois le diagnostic le plus délicat. Il peut être difficile, à première vue, de distinguer si l'on a affaire à un agglutinat ou à un agglomérat, suivant la distinction que nous en avons établie (voir p. 47).

Nous avons dit que les tréponèmes, quand ils sont très nombreux, peuvent, en se déposant, se superposer en groupes plus on moins denses. Ils forment alors des figures en *jonchets*, dont le diagnostic est facile par l'absence de toute régularité.

Mais il arrive assez souvent, qu'au moment où les mouvements des tréponèmes se ralentissent, ceux-ci se réunissent en *amas* de six, huit, ou même plus. Le diagnostic est encore rendu plus difficile lorsqu'on examine

la préparation après plusieurs heures et que les tréponèmes sont entrés en dégénérescence. Mais, à regarder de plus près, on s'aperçoit que les tréponèmes sont entremêlés les uns les autres, parfois pelotonnés, mais toujours au hasard, sans aucun ordre. Et si deux d'entre eux paraissent se joindre bout à bout, leurs extrémités se superposent en réalité et ne sont qu'exceptionnellement dans le même plan horizontal ; de plus d'autres microbes les croisent plus ou moins obliquement. La disposition radiée autour d'un centre est absolument caractéristique de l'agglutinat spécifique.

Cependant, nous admettons qu'il est des cas où l'on peut hésiter et nous conseillons alors de n'accepter comme agglutinats que les figures où la disposition en étoiles est indiscutable. Toutes les fois, qu'après un examen attentif, un doute persiste, il faut admettre qu'il ne s'agit pas d'un « agglutinat » mais d'un « agglomérat ».




Différents stades de l'agglutination des tréponèmes.

## CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

I. — Faute de culture, les tréponèmes prélevés sur des lésions syphilitiques peuvent, lorsqu'ils sont très abondants, être utilisés pour des essais de séro-diagnostic de la syphilis.

II. — Les tréponèmes mis en contact avec le sérum provenant d'un sujet syphilitique s'agglutinent entre lame et lamelle, suivant une disposition stellaire caractéristique.

III. — L'agglutination est un phénomène vital, actif. Elle est liée à la mobilité des tréponèmes et ne peut plus se produire dès que ceux-ci sont morts.

IV. — L'agglutination stellaire, spécifique, doit être distinguée de l'agglomération atypique, non spécifique, que peuvent présenter en tous milieux les tréponèmes au moment de leur mort.

DEUXIÈME PARTIE

# LA SÉRO-AGGLUTINATION CHEZ LES SYPHILITIQUES ET CHEZ LES SUJETS SAINS

Nous savons que le sérum des sujets syphilitiques peut provoquer *in vitro* une agglutination caractéristique, à disposition stellaire, des tréponèmes.

Nous étudierons maintenant l'action spéciale des différents sérums humains sur ces parasites. Nous verrons quels rapports existent entre l'agglutination et la syphilis, suivant ses périodes, ses formes, son traitement. Nous aurons à voir qu'à côté du phénomène de l'agglutination il en existe d'autres qui sont liés aux anticorps syphilitiques.

Nous rapprocherons ensuite cette action de celle qu'exercent les sérums physiologiques, humains non syphilitiques, animaux. Cette nouvelle analyse nous permettra d'élucider le phénomène de l'auto-agglutination.

## CHAPITRE PREMIER

## ACTION DU SÉRUM DE SYPHILITIQUES NON TRAITÉS AUX DIVERSES PÉRIODES DE LA MALADIE

Nous diviserons cette étude en plusieurs parties suivant que la syphilis est à sa période primaire, secondaire ou tertiaire. Nous pensons, en outre, que la clinique nous autorise à distinguer, au cours de la période secondaire, d'une part les syphilis secondaires récentes, à *accidents volants*, cédant très facilement à tous les traitements en usage et guérissant même spontanément et d'autre part les syphilis plus âgées, caractérisées par des accidents plus tenaces, avec *infiltration* des tissus, et souvent rebelles au mercure. Nous pensons qu'il y a là deux modes d'action différents du virus syphilitique et nous avons cru intéressant de les séparer dans l'étude sérologique.

Nous avons également donné une place spéciale aux syphilis latentes, secondaires et tertiaires. Nous verrons d'ailleurs que la séro-agglutination présente, à l'instar de la réaction de Wassermann, un fléchissement marqué au moment où la syphilis, toujours existante, est cependant masquée et ne s'extériorise pas.

### A. — Syphilis primaire.

Nous avons examiné la séro-réaction de six malades porteurs d'un chancre induré, sans aucune autre manifestation syphilitique que l'adénopathie satellite de l'ulcération primitive (tableau A, p. 176, malades 5, 64, 115, 121, 131, 146).

L'ancienneté du chancre est, dans ces différents cas, de 5 à 6 jours (malade 115), 10 jours (malade 121), 12 jours (malade 64), 3 semaines (malade 131), un mois (malade 146), 7 semaines (malade 5 ; chancres phagédéniques). Un de ces cas (malade 115) n'est pas utilisable : l'examen n'a pas été prolongé assez

longtemps après la mise en contact des tréponèmes avec le sérum (15 minutes) : de plus, le nombre des parasites était trop restreint dans les préparations. C'était, du reste, un de nos premiers essais.

Le chancre de 10 jours n'a présenté aucune tendance à l'agglutination, même après 25 heures de contact. Celui de 12 jours, à un premier examen, n'agglutine pas en 4 heures ; quatre jours plus tard, il donne une agglutination moyenne, dans le même délai.

Le chancre de 3 semaines (malade 131) agglutine fortement en deux heures. Il en est à peu près de même de celui de un mois (malade 146). Les chancres phagédéniques de la malade 5 présentent une agglutination moyenne lorsqu'on examine la lame vingt-quatre heures après ; mais cette agglutination est irrégulière, elle est négative quatre jours plus tard. Il s'agit, dans ce cas, d'une syphilis grave qui a évolué plus tard, en dépit d'un traitement énergique, avec des complications viscérales (céphalée, arthralgies, etc.). Enfin la malade 40, chez laquelle la roséole vient d'apparaître, donne une agglutination moyenne.

Ainsi, sur six chancres étudiés, nous obtenons cinq fois une séro-agglutination positive, mais elle est toujours assez faible et d'apparition retardée (4 heures environ).

Le chancre le plus récent (10 jours) n'agglutine pas. Le premier qui ait donné une réaction positive, date de seize jours. De plus, la réaction peut être irrégulière, ainsi qu'en témoigne la malade 5. Il est indispensable, par conséquent, de faire plusieurs essais pour un cas donné.

Il est à remarquer que la malade 5 a pu être suivie pendant deux mois. Le pouvoir agglutinant du sérum s'est développé progressivement chez elle, en même temps qu'apparaissaient les symptômes de la période secondaire. Le traitement n'a donc pas été abortif dans ce cas, ainsi que la clinique et la séro-agglutination le démontrèrent.

Conclusions. — En résumé, *le pouvoir agglutinant du sérum est faible et lent à la période primaire ;* il semble apparaître seize à vingt jours après l'éclosion de l'accident initial.

Malheureusement, le nombre de cas dont nous disposons est par trop faible pour que ce point important soit complètement élucidé.

### B. — **Syphilis secondaire au début.**

Dans cette catégorie rentrent tous les malades dont la syphilis, encore récente, est uniquement constituée par une roséole plus ou moins discrète et quelques plaques muqueuses du type érosif, dans la bouche ou sur la région génitale. Les syphilides plus tardives ou infiltrées en ont été exclues.

Trente-sept malades constituent ce groupe (tableau A, page 176, n° 2, malade 40; pages 176 à 183).

Neuf d'entre elles sont à éliminer pour différents motifs. Pour les unes, les préparations n'ont pas été examinées pendant un temps suffisamment prolongé (pour la nécessité de plusieurs examens, à intervalles espacés, voir les n$^{os}$ 5, 7, 8, 15, 19, où les étoiles, d'abord nulles en moins d'une heure, ont été constatées plus tard et même ont pu être nombreuses et fournies). Pour cette raison, ont été éliminées les malades 22, 26 et 30. D'autres fois, les tréponèmes n'étaient pas en nombre suffisant pour que leur agglutination fût possible (n$^{os}$ 6, 23, 24, 25). Deux fois la malade avait reçu peu auparavant une injection d'arséno-benzol (n$^{os}$ 140, 145).

Des 28 observations qui restent utilisables, 25 ont eu une réaction positive, une agglutination caractérisée, c'est-à-dire une proportion de 89,3 p. 100.

Nous devons encore ajouter que, des quatre cas négatifs, deux ne sont pas absolument démonstratifs, car les lames qui ont été faites avec leur sérum n'ont été vues, en dernier délai, que 2 h. 08 (n° 17, malade 71) dans un cas, et 4 heures n° 9, malade 54 dans l'autre) après la mise en contact des tréponèmes et des sérums. Nous savons par ailleurs que l'on peut encore au delà de ce terme voir se former des agglutinats. Si on ne tient pas compte de ces deux cas, le pourcentage des cas positifs s'élève à 96, 1 p. 100.

En dernière analyse, nous devons constater qu'un cas seulement donna une réaction sûrement négative. Il concernait une syphilis déjà ancienne datant de quatre mois (tableau A, page 176, n° 2, malade 7), et qui se manifestait par des plaques muqueuses érosives vulvaires et des syphilides circinées du thorax. Cette malade, revue onze jours après, eut encore une séro-agglutination négative.

Le taux de l'agglutination est assez variable, comme on s'en rend compte par la lecture du tableau E ; on en peut observer tous les degrés. Il est à remarquer cependant que *quand la syphilis est déjà relativement plus ancienne, l'agglutination est plus marquée ou plus rapide.*

Elle est déjà forte en moins d'une heure chez les malades 22 (syphilis de 3 mois), 65 (plaques érosives datant de 4 mois) ; elle est forte en 1 h. 40 chez la malade 118 (accidents de 2 mois) ; elle est très forte en 4 heures chez la malade 65 ; en 3 h. 20 chez la malade 126 (syphilis d'environ 2 mois) ; chez la malade 139 (syphilis de 3 mois). La malade 56 présente une roséole en voie de disparition ; elle agglutine de façon très marquée. Aucune de ces syphilis déjà mûres et vigoureuses ne donne d'agglutination faible.

## TABLEAU E

### Intensité et rapidité de la séro-agglutination dans la syphilis secondaire au début.

| NUMÉRO D'ORDRE | NUMÉRO DU SÉRUM | DÉBUT DE LA SYPHILIS | ACCIDENTS ACTUELS | MOINS DE 1 H. | 1-2 HEURES | 2-3 HEURES | 3-4 HEURES | 4-5 HEURES | PLUS DE 5 H. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 40 | 1 mois | Roséole. | » | 2 | » | » | » | » |
| 2 | 6 | 1 — | — plaques. | » | 2 | » | » | » | » |
| 3 | 7 | 4 — | Plaques. | » | » | » | » | 0 | » |
| 4 | 11 | 5 — | — | 2 | » | » | » | » | » |
| 5 | 22 | 3 — | — | 3 | » | » | » | » | » |
| 6 | 23 | » | — | 0 | » | » | » | 3 | » |
| 7 | 24 | » | Roséole floride. | 0 | (Tréponèmes rares) | | | | 0 |
| 8 | 27 | » | — | 0 | 1 | 3 | » | » | » |
| 9 | 37 | 6 semaines | Roséole, plaques. | 0 | » | 4 | » | » | 4 |
| 10 | 54 | » | — ancienne. | » | » | » | 0 | » | » |
| 11 | 55 | » | Plaques buccales. | » | 1 | » | » | » | » |
| 12 | 56 | » | Roséole ancienne. | » | » | » | 3 | » | » |
| 13 | 57 | » | Plaques vulvaires. | » | » | » | 1 | » | » |
| 14 | 65 | 5 mois | — | 2 | » | » | 4 | » | » |
| 15 | 67 | 1 — | — | 2 | » | » | 4 | » | » |
| 16 | 69 | 6 semaines | Roséole. | » | 3 | » | » | » | » |
| 17 | 71 | 5 — | Plaques vulvaires. | 1 | » | 1 | » | » | » |
| 18 | 68 | 5 — | Roséole, plaques. | 0 | » | 2 | » | » | » |
| 19 | 72 | 6 — | — | 0 | » | 0 | » | » | » |
| 20 | 76 | 3 — | Plaques vulvaires. | 0 | » | 2 | » | » | » |
| 21 | 79 | 1 mois | — | » | 0 | 1 | » | » | » |
| 22 | 81 | 6 semaines | — | 0 | » | » | 1 | » | » |
| 23 | 118 | 2 mois | Plaques buccales. | 0 | 3 | » | » | » | » |
| 24 | 126 | 2 — | — | » | » | » | 4 | » | » |
| 25 | 127 | 1 — | Roséole. | 1 | » | 4 | » | » | » |
| 26 | 133 | 3 semaines | — | » | 3 | » | » | » | » |
| 27 | 134 | 4 — | — | » | » | 1 | » | » | » |
| 28 | 138 | 6 — | Plaques vulvaires. | 0 | » | 2 | » | » | » |
| 29 | 139 | 3 mois | — | 0 | » | 4 | » | » | » |

NOTICE. — Les chiffres inscrits dans les colonnes des différents examens indiquent le degré de l'agglutination. Pour le détail, se rapporter au tableau A.

Si les syphilis déjà anciennes agglutinent toujours fortement, *il ne s'ensuit pas que les syphilis secondaires toutes récentes ne donnent que de faibles ou de rares amas*. Le fait est possible ; tels sont les malades 55, 57, 71, 79, 81, 134. Il s'agit dans ces observations de roséole ou de plaques qui viennent d'apparaître ; le chancre ne remonte parfois qu'à trois semaines ou un mois ; l'infection est encore récente, peu intense elle ne s'accuse que par des manifestations secondaires peu étendues et tout à fait à leur début.

Mais il est des cas où le pouvoir agglutinant est déjà marqué dès cette période peu avancée ; les malades 11 et 23 en sont des exemples. Nous avons pu suivre ces dernières assez longtemps à l'hôpital Broca, et, de fait, elles ont présenté par la suite des syphilis fortement extériorisées et qui ont nécessité un traitement prolongé. La première eut des plaques hypertrophiques vulvaires, la seconde des syphilides circinées du thorax et de l'abdomen.

Quant à la rapidité de l'agglutination, elle est, dans son ensemble, parallèle à son intensité. Presque toujours, les fortes agglutinations ont été observées dans un délai inférieur à deux heures ; mais cependant on peut voir que les agglutinations faibles des malades 55, 57, 71, 134, ont nécessité le même délai pour leur apparition.

Conclusions. — En résumé, l'agglutination des tréponèmes est à peu près constante (96,1 p. 100) dès le début de la période secondaire, au moment où elle ne se caractérise que par des accidents volants. Elle est le plus souvent assez faible, un peu tardive les premiers jours ; par la suite, elle augmente et devient plus rapide.

Cependant les malades qui, plus tard, présenteront des accidents plus marqués et plus tenaces peuvent avoir, dès ce moment, un pouvoir agglutinant plus intense. On peut donc, à propos de tel malade, attribuer quelque valeur pronostique à la séro-agglutination, et penser qu'une réaction intense, dès le début des accidents, est l'indice d'une syphilis déjà sérieuse et qui le manifestera par la suite.

### C. — Syphilis secondaire infiltrée.

Il s'agit dans ce groupe des malades chez lesquelles la syphilis s'extériorise par des manifestations fortes et tenaces sur la peau ou les muqueuses. Ce sont les roséoles florides, les syphilides avec infiltration des tissus telles que les plaques muqueuses papuleuses, papulo-hypertrophiques (condylomes), les syphilides acnéiformes, psoriasiformes, circinées, etc.

**Élimination des cas non probants.** — Des 41 malades qui constituent ce groupe (tableau A, pages 182 à 191), 11 doivent être éliminées pour des raisons spéciales.

C'est ainsi que les malades 92, 97, 98, 99, 102, 104, 107, 144 avaient reçu, quelque temps auparavant, une ou deux injections de dioxydiamidoarsénobenzol. Nous ne parlons pas ici de ces huit cas, quoique à propos de certains d'entre eux nous ayons eu à noter des agglutinations ; ils trouveront leur place quand nous exposerons l'influence du traitement antisyphilitique sur la séro-agglutination.

La malade 21 a été éliminée, eu égard à la courte durée de l'observation et à la pauvreté des préparations en tréponèmes ; cette dernière raison nous a fait écarter les nos 27 (malade 89), et 37 (malade 117).

**Cas négatifs.** — Sur les 30 observations restantes, nous avons eu trois fois une réaction négative (nos 3, 14, 15 ; malades 9, 49 et 52). Une seule de ces dernières doit être retenue ; celle de la malade 52 (n° 15). Il s'agissait d'une syphilis dont le début remontait à neuf mois et qui se manifestait par des syphilides papulo-hypertrophiques de la face. Cette femme avait reçu 8 injections d'huile grise au moment des premiers accidents. Son sérum n'a point provoqué d'agglutination dans les conditions normales en une heure, 7 heures et 18 heures. Les tréponèmes sont restés bien mobiles pendant 7 heures ; au dernier examen ils étaient morts.

Les deux autres cas ont beaucoup moins de valeur, car leur observation est loin d'avoir été assez prolongée : 2 h. 35 chez la malade 9 (n° 3), 1 h. 35 chez la malade 49 (n° 14). Ils prouvent seulement que l'agglutination n'est pas toujours rapide et nous savons que des agglutinats peuvent se former plus tardivement encore ; les malades 8, 28 nous en fournissent des exemples.

**Cas positifs.** — Le pourcentage des réactions positives, en dehors de ces deux cas douteux, est de 96,5 p. 100.

Si nous analysons, plus en détail, les cas où la réaction fut positive, on remarque que celle-ci présente certaines particularités dans son activité et sa rapidité, qui sont en rapports avec certaines modalités cliniques de la syphilis. Le tableau F permet de se rendre compte de ces rapports.

Syphilis graves, a marche lente, viscérales. Récidives. — L'agglutination est en général plus rapide quand la syphilis est déjà ancienne.

Si nous rassemblons les observations où *la syphilis*, quoique en pleine manifestation secondaire, *remonte à un an et plus*, nous y voyons l'agglutination se produire en moins d'une heure, comme chez les malades 19 (n° 7, syphilides buccales, arthropathies; agglutination légère, non

suivie les heures suivantes), 29 (n° 10, iritis, syphilides papuleuses de la face; agglutination moyenne).

Elle survient en moins de deux heures chez le malade 17 (n° 6, syphilis rénale; agglutination moyenne), chez les malades 60 (n° 17, roséole de retour; agglutination très forte), 90 (n° 28, syphilides papuleuses disséminées; agglutination faible, car les tréponèmes sont peu abondants).

On est frappé de ce fait que, sur ces cinq malades, trois présentent des signes de syphilis viscérale ou interne; deux d'entre eux sont atteints de syphilides papuleuses disséminées sur les téguments; chez ceux-ci, malades profondément infectés, l'agglutination est rapide, mais elle n'est pas très intense. Chez la dernière, qui offre une roséole de retour, le virus syphilitique a certainement repris une activité nouvelle, l'agglutination est rapide et très forte à la fois.

Si, maintenant, nous recherchons les observations de syphilis, dont *le début remonte à plus de six mois et à moins d'un an*, nous trouvons celles de la malade 4 (n° 1, syphilis de 7 mois, iritis grave, qui agglutine fortement, en moins de une heure), de la malade 91 (n° 29, syphilides hypertrophiques vulvaires) qui donne de nombreux agglutinats en une heure vingt-cinq, de la malade 119 (n° 38, syphilides papuleuses disséminées), qui agglutine faiblement, déjà en dix minutes, et d'une façon marquée en deux heures trente-cinq.

Ces malades, quoique atteintes depuis un peu moins longtemps que les précédentes, les rappellent de près par les modalités de leur séro-agglutination.

Chez toutes ces malades, nous le voyons, il s'agit de syphilis déjà mûres, caractérisées ou bien par des lésions tenaces telles que des syphilides papuleuses, ou bien par des accidents graves, viscéraux, tels l'iritis, la syphilis rénale, les arthropathies, ou enfin par des récidives comme une roséole de retour.

Ce sont ces malades qui nous offrent les exemples de séro-agglutination la plus active.

Soulignons deux particularités :

Les syphilis à forme papuleuse ou miliaire agglutinent rapidement, mais elles agglutinent peu. Tout se passe comme si les anticorps étaient abondants, mais peu actifs.

Les syphilis à manifestations viscérales agglutinent vite, mais de plus, fait important, elles agglutinent fortement; il en est de même de la roséole de retour, dans le cas que nous avons examiné. L'infection de l'organisme est plus massive, plus grave; il semble que celui-ci y réponde par des anticorps abondants et puissants.

## TABLEAU F

**Intensité et rapidité de la séro-agglutination dans la syphilis secondaire, floride ou infiltrée.**

| NUMÉRO D'ORDRE | NUMÉRO DU SÉRUM | DÉBUT DE LA SYPHILIS | ACCIDENTS ACTUELS | MOINS DE 1 H. | 1-2 HEURES | 2-3 HEURES | 3-4 HEURES | 4-5 HEURES | PLUS DE 5 H. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4 | 7 mois | Iritis | 3 | 3 | » | » | » | » |
| 2 | 8 | 4 — | Papules de la face | 0 | » | » | » | » | 3 |
| 3 | 9 | 3 — | Plaques de la vulve | 0 | 0 | 0 | » | » | » |
| 4 | 12 | 3 — | Plaques, acné | » | 4 | » | » | » | » |
| 5 | 13 | 3 — | Roséole, plaques | 3 | » | » | » | » | » |
| 6 | 17 | 1 an | Syphilis rénale | 0 | 2 | » | » | » | » |
| 7 | 19 | 18 mois | Rhumatisme syphilitique | 1 | » | » | » | » | » |
| 8 | 28 | » | Plaques hypertrophiques | » | » | » | 4 | » | » |
| 9 | 29 | 18 mois | Iritis, papules | 2 | » | » | » | » | 4 |
| 10 | 38 | 7 semaines | Plaques hypertrophiques | » | » | » | 1 | » | » |
| 11 | 41 | 4 mois | Roséole, plaques | » | 0 | » | » | » | 3 |
| 12 | 44 | 5 semaines | — | » | » | » | » | 3 | » |
| 13 | 49 | 2 ans | Plaques, céphalée | » | 0 | » | » | » | » |
| 14 | 52 | 9 mois | Papules de la face | 0 | » | » | » | » | 0 |
| 15 | 53 | 5 — | Plaques hypertrophiques | » | (Tréponèmes rares) | | | » | 1 |
| 16 | 60 | 1 an | Roséole de retour | » | 4 | » | » | » | » |
| 17 | 61 | 7 semaines | Iritis | » | » | 1 | » | » | » |
| 18 | 63 | 3 mois | Plaques hypertrophiques | 3 | » | » | » | » | » |
| 19 | 66 | 6 semaines | — | 4 | » | » | » | » | » |
| 20 | 70 | 6 — | — | 4 | » | » | » | » | » |
| 21 | 73 | 3 mois | — | 3 | » | » | » | » | » |
| 22 | 77 | 7 semaines | — | 1 | » | » | » | » | » |
| 23 | 78 | 3 mois | — | 3 | 4 | » | » | » | » |
| 24 | 86 | 3 — | — | » | 1 | » | » | » | » |
| 25 | 88 | 2 — | — | » | 2 | » | » | » | » |
| 26 | 90 | 1 an | Papules du corps | » | 1 | (Tréponèmes rares) | | | |
| 27 | 91 | 6 mois | Plaques hypertrophiques | » | 2 | » | » | » | » |
| 28 | 119 | 6 — | Papules du corps | 1 | » | 2 | » | » | » |
| 29 | 132 | 2 — | Roséole floride | » | 1 | (Tréponèmes assez nombreux) | | | |
| 30 | 142 | 2 — | Plaques hypertrophiques | » | » | 4 | » | » | » |

NOTICE. — Les chiffres inscrits dans les colonnes des différents examens répondent au degré de l'agglutination. Pour les détails, se reporter au tableauA.

Syphilis florides (*plaques hypertrophiques*, etc.). — Nous entendons par les expressions de syphilis florides, celles qui se manifestent largement sur la peau ou les muqueuses, sans que, pour cela, leur pronostic en soit sensiblement aggravé. Elles sont en général de date assez récente; leur début ne remonte guère au delà de six mois.

Ce sont surtout des plaques hypertrophiques vulvaires (condylomes plats de certains auteurs) qui fournissent l'appoint le plus considérable à notre statistique.

Ici encore, nous pouvons établir une certaine classification aussi bien dans les modalités de la séro-agglutination que dans celles de la clinique.

Lorsque le sérum des malades est examiné à un moment où les manifestations syphilitiques sont encore jeunes, en pleine poussée, l'agglutination est toujours rapide, très rapide même parfois; elle est aussi toujours intense. C'est ce que montrent les malades 12 (n° 4), 13 (n° 5), 44 (n° 13), 70 (n° 21). Chez elles, la syphilis est de date récente, on peut situer le chancre à trois mois au plus des accidents en cours, dans deux cas même, à quatre et cinq semaines seulement. Or, dans les préparations en sérum de ces malades, les étoiles sont volumineuses et leur apparition se fait souvent en moins de une heure. (Dans le cas 41, il n'a pas été fait d'examen avant trois heures; on ne peut donc dire si les amas ont été plus précoces). Tout se passe comme si les anticorps, dans une poussée de syphilis, étaient des plus abondants et des plus actifs.

Au contraire, dès que ces mêmes plaques hypertrophiques persistent depuis quelque temps, deux à trois mois, ces mêmes anticorps paraissent faiblir, autant que faiblit la tendance de ces lésions à la guérison.

La malade 8 (n° 2) présente des plaques hypertrophiques vulvaires depuis trois mois, sans amélioration manifeste; elle agglutine nettement, mais tardivement, et cela à plusieurs examens successifs. La malade 41 (n° 12) est atteinte de plaques hypertrophiques depuis quatre mois, sa roséole est de même durée : pas d'étoiles en une heure quarante-cinq, elle n'agglutine nettement qu'en plus de cinq heures. Les syphilides séborrhéiques de la malade 61 (n° 18) datent de un mois; elle n'agglutine que faiblement en deux heures quarante. Les plaques hypertrophiques dans l'observation 86 (n° 25), remontent à deux mois; l'agglutination est nulle en une heure vingt-cinq et faible en deux heures.

Nous ne parlons pas ici de l'agglutination que l'on observe lorsqu'on met les tréponèmes d'une malade en contact avec son propre sérum. (Tous ces cas ont été mis en *italiques* dans le tableau A.) Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point particulier, pour en montrer la haute valeur pronostique.

Conclusions. — Certains faits généraux peuvent ressortir de l'examen de cette catégorie de malades.

Il existe un parallélisme certain entre le pouvoir agglutinant et les manifestations cliniques de la maladie.

Lorsque les lésions sont riches, récentes et actives, l'agglutination est rapide et intense. C'est le cas des plaques hypertrophiques dont l'apparition remonte à peu de temps.

Lorsque ces mêmes lésions, encore que riches, sont déjà plus anciennes, sans grande tendance à la guérison, l'agglutination est plus lente et plus faible, quoique suffisamment caractéristique. Si la syphilis devient âgée, tenace, sans tendance spontanée à la guérison, l'agglutination est rapide, mais elle reste faible, et n'augmente guère si longtemps que l'on prolonge l'examen des préparations.

Que si la syphilis présente, à nouveau, un retour offensif, une aggravation subite, si elle frappe un viscère, l'agglutination redevient intense et rapide.

Il y a donc lieu de différencier, nous l'avons dit, ces deux caractères de l'agglutination : la rapidité et l'intensité de la réaction. La disjonction de ces deux processus est possible ; nous la voyons ici se réaliser.

### D. — Syphilis secondaire latente.

Nous avons réuni, sous ce nom, les observations dans lesquelles le début de la syphilis ne remonte pas au delà de trois ans ; une seule de ces malades est syphilitique depuis quatre ans, mais elle a eu une roséole de retour il y a deux ans. Chez tous ces sujets, des accidents secondaires ont été manifestes, mais ont disparu depuis un temps plus ou moins long ; actuellement la syphilis, toujours existante, est cependant torpide.

Nous avons réuni sept observations répondant à cette définition, malgré la rareté avec laquelle on voit la clientèle hospitalière revenir au médecin quand aucun accident nouveau ne vient l'alarmer.

Sur ces 7 malades, 5 ont donné une réaction positive (tableau A, p. 190), c'est-à-dire une proportion de 71,4 p. 100.

Les deux observations dont le résultat fut négatif se rapportent : l'une à une syphilis datant de quatre ans (malade 1, n° 6), sans manifestation depuis deux ans et qui fut, très régulièrement, traitée à l'huile grise, en injections hebdomadaires ; l'autre à une syphilis, plus récente, de six mois (malade 47, n° 7), qui, en cet espace de temps, a reçu le nombre considérable de 80 injections de biiodure de mercure, c'est-à-dire à peu près une piqûre tous les deux jours. On peut se demander si dans ces deux cas on ne peut parler d'une gué-

rison de la syphilis, étant donné le traitement énergique qui fut institué et l'absence d'accidents depuis un temps appréciable (voir p. 81).

En ce qui a trait aux cinq autres malades, nous pouvons faire certaines remarques. L'une d'elles (malade 43, nº 2), a suivi un traitement régulier depuis sa roséole, c'est-à-dire depuis trois ans, mais ce traitement a consisté en ingestions de sublimé ou de pilules de protoiodure ; elle agglutine très fortement en quatre heures, c'est dire que ce traitement fut insuffisant. Une autre femme (malade 45, nº 3) a reçu huit séries d'injections d'huile grise en deux ans, elle agglutine aussi très fortement dans le même délai ; même résultat chez une troisième qui, en un an, a reçu 30 injections d'huile grise (malade 46, nº 4).

Les deux autres malades, atteintes depuis deux ans et demi malade 20) et trois ans (malade 80), agglutinent déjà, quoique faiblement, en moins d'une heure ; l'une d'entre elles donne de forts agglutinats en 2 h. 35.

Conclusions. — On voit donc que, hors les cas où un traitement énergique fut suivi et où l'on peut parler de guérison depuis un temps prolongé, *l'agglutination est positive dans la syphilis secondaire latente ;* elle est même souvent très intense.

On conçoit l'intérêt de cette question puisqu'un diagnostic rétrospectif est possible par cette réaction, à un moment où aucun accident n'est apparent.

### E. — Syphilis tertiaire en activité.

Sept cas seulement ont été examinés à cette période. Les exemples, en effet, n'en sont pas fréquents à l'hôpital Broca (tableau A, p. 192). Chez cinq d'entre eux, il s'agit de lésions cutanées typiques. Ces cinq cas ont réagi positivement, malgré la rareté relative des tréponèmes dans certaines des préparations.

Trois fois, la syphilis s'est caractérisée par une gomme en activité (malades 3, 94, 96), au cours de syphilis de dix ans pour les deux premières malades, de cinq ans pour la troisième. L'agglutination a été moyenne, mais retardée (sept, huit heures).

Chez la malade 3 (syphilis de dix ans, gommes pariétales) elle apparaît cependant en moins de une heure.

Dans l'observation 25 (nº 2), il s'agit d'une syphilide papuleuse de la face ; la maladie date de six ans, un enfant est mort avec des signes d'hérédité syphilitique il y a six mois, la syphilis est donc encore en activité; le traitement fut presque nul ; l'agglutination est forte en 2 h. 50.

La malade 108 (nº 6), syphilitique depuis douze ans, sans traitement régulier, présente des syphilides circinées du thorax ; elle agglutine faiblement en cinq heures.

Deux observations concernent des myélites transverses au début, chez des

sujets dont la syphilis remonte à cinq et huit ans (malades 34, 113). Chez eux, l'agglutination est faible, à peine prononcée en une heure et demie à deux heures. Cependant, dans un cas, l'examen a été renouvelé vingt heures après le contact et l'agglutination s'était accentuée.

Conclusions. — *Au cours de la syphilis tertiaire en activité, le sérum conserve son pouvoir agglutinant*, au moins dans les quelques cas que nous avons examinés ; mais il est faible et lent. Cette minime activité du sérum répond exactement, on le voit, à celle des manifestations cliniques. Nous savons combien ces accidents tertiaires sont torpides le plus souvent ; nous savons encore que les tréponèmes sont peu fréquents dans ces lésions et toujours en nombre restreint. La séro-agglutination est positive mais faible.

## F. — Syphilis tertiaire latente.

Quatre fois, nous avons essayé le sérum de sujets ayant eu, auparavant, des accidents tertiaires caractérisés et apparemment guéris depuis plus ou moins longtemps (tableau A, p. 192). L'intérêt de la séro-agglutination peut être énorme chez ces malades puisqu'elle permettrait, par sa présence, de dépister les cas où la guérison n'est que superficielle, où la maladie est latente jusqu'au jour où se dévoileront les accidents irrémédiables de la parasyphilis.

Or, chez trois de nos malades, nous avons eu une réaction positive.

La seule qui n'ait point donné d'agglutination (malade 35, n° 1) est une femme dont les premiers accidents remontaient à douze ans et qui, depuis six ans, époque à laquelle elle avait présenté des gommes et avait reçu quelques injections mercurielles, n'avait point eu d'accidents. Examinée à quatre reprises, elle n'a jamais agglutiné, même en 5 h. 35.

Des autres malades, l'une est syphilitique depuis quatre ans ; une gomme de la jambe s'est cicatrisée depuis trois semaines (malade 42, n° 2), l'agglutination, nulle en 1 h. 50, fut moyenne en six heures.

Chez une seconde malade (malade 85, n° 4), atteinte depuis neuf ans, sans accidents depuis longtemps et sans traitement depuis deux ans, le sérum est examiné au mois de juillet 1910. On note une agglutination faible en quarante-cinq minutes, indice par conséquent d'un sérum encore actif (les lames n'ont malheureusement pas été davantage suivies). A cette époque, la réaction de Wassermann était négative. Nous avons appris que cette femme a fait une nouvelle grossesse avec hydramnios et accouchement prématuré ; il semble donc que sa syphilis ne se soit pas encore amendée.

Une troisième malade enfin (malade 59, n° 3), est syphilitique depuis vingt ans et a présenté des gommes il y a deux ans. Elle agglutine faiblement en 1 h. 37.

Conclusions. — Il y a donc lieu de noter la *persistance de l'agglutination à une époque très lointaine de l'imprégnation syphilitique*, à un moment où la syphilis est torpide.

Certes, le pouvoir agglutinant du sérum est faible dans la syphilis tertiaire latente ; il existe cependant. Il est même à remarquer que, souvent, l'agglutination se fait assez rapidement. En moins d'une heure même on peut observer des formations stellaires. Il se passe donc là quelque chose d'analogue à ce que nous avons vu à propos des syphilides secondaires infiltrées et anciennes. Il existe, du fait de l'infection syphilitique atténuée mais certaine, des anticorps probablement abondants mais peu actifs.

### G. — **Parasyphilis.**

Le nombre de sujets atteints des complications lointaines de la syphilis et dont nous avons pu chercher la séro-agglutination est par trop restreint pour que nous puissions en inférer quelques déductions (tableau A, p. 194).

Nous avons essayé le sérum de deux malades atteints de *leucoplasie* buccale avancée. Tous deux niaient tout antécédent syphilitique; chez l'un d'eux la réaction de Wassermann fut négative. Or, ni l'un ni l'autre ne donnèrent d'agglutination en deux heures.

Un sujet atteint de *paralysie générale* au début n'ayant été traité que très mal et dans les premières années de la syphilis qui remonte à 15 ans, présente une réaction de Wassermann négative (malade 130, n° 5). Cependant, nous observons déjà une faible agglutination en quarante-trois minutes.

Quatre *tabétiques*, dont les premiers accidents remontent à trois ans et plus, sont syphilitiques de 10, 12, 15 et de 30 ans. Le sérum de deux d'entre eux (malades 110, n° 3; 147, n° 7) ne donne aucune agglutination en 1 h. 40 et 3 h. 20 ; celui des deux autres donne une faible agglutination en 2 h. 05 (malade 111, n° 4), une moyenne en 2 h. 20 (malade 141, n° 6).

Conclusions. — Ces trop rares examens montrent tout au moins que le *sérum des paralytiques généraux et des tabétiques peut agglutiner* et que cette agglutination même ne doit être ni très faible ni très lente. Nous nous proposons, du reste, de reprendre cette partie de nos recherches.

### H. — **Syphilis héréditaire.**

Ici encore, nous devons reconnaître l'insuffisance de nos documents (tableau A, p. 194).

Nous avons essayé, une fois, le sang du cœur d'un hérédo-syphilitique mort-né à 7 mois, recueilli au moment de l'autopsie ; il ne nous a point donné d'agglutination.

Le sérum d'un hérédo-syphilitique, prélevé pendant la vie, à l'âge de 4 mois et au moment de manifestations syphilitiques intenses (malade 129), a été examiné; il fut très agglutinant cinq heures après le contact.

Trois observations de syphilis héréditaire tardive ont été recueillies. Deux d'entre elles concernent des malades de 17 et 20 ans, présentant chacune une gomme de la racine du nez, en voie d'extension. Chez toutes deux, le traitement avait été récent et des plus irréguliers. Elles ont donné une agglutination moyenne, l'une en 1 h. 10, l'autre en quatre heures. Enfin, une jeune femme de 26 ans aurait eu dans les premiers mois de sa vie des manifestations spécifiques par transmission paternelle ; elle ne présente depuis cette époque aucun autre accident que des aphtes buccaux. Cependant son Wassermann est positif. Elle agglutine légèrement malgré que les tréponèmes aient été fort peu nombreux dans les préparations.

Conclusions. — Il résulte de ces cas, trop rares mais suffisamment démonstratifs, que *le sérum des hérédo-syphilitiques* jeunes *peut agglutiner fortement*, au moins quand ils sont en pleine poussée éruptive. Le sérum des hérédo-syphilitiques à manifestations tardives est également agglutinant, encore qu'à un moindre degré.

### I. — **Syphilis maligne précoce. Rupia.**

Notre examen a pu porter sur huit observations de syphilis maligne précoce (tableau A, p. 190).

L'une d'elles (malade 50) concerne une femme dont la syphilis, maligne dans les premiers mois, il y a quatre ans, a été soignée par 46 piqûres d'huile grise; des gommes sont apparues il y a six mois; actuellement la syphilis est latente. Cette malade a un sérum très agglutinant ; les étoiles apparaissent en 1 h. 30 ; en 6 h. 30, elles sont énormes et abondantes. C'est la seule observation où, d'emblée, nous ayons observé de l'agglutination.

Les sept autres malades, que nous avons pu examiner, grâce à l'extrême obligeance du docteur Queyrat et pour laquelle nous tenons à le remercier vivement, étaient des hommes atteints depuis trois ou quatre mois de syphilis maligne, sensiblement de même gravité. Ils n'avaient subi qu'un nombre restreint de frictions quotidiennes d'onguent napolitain (2 à 15 frictions). Or, de ces sept malades, aucun, à un premier essai, n'a donné d'agglutination, même à long délai, malgré la grande abondance des tréponèmes dans les préparations.

Ce résultat peut, à première vue, paraître déconcertant.

Cependant, nous avons pu examiner, à nouveau, le sérum de trois d'entre

eux à un mois de distance. Nous avons pu alors constater que deux de ces malades qui, initialement, n'agglutinaient pas, donnaient cette fois des amas stellaires, moyens pour l'un d'eux, forts et abondants pour l'autre. Ils avaient reçu, dans l'intervalle, 14 et 15 frictions d'onguent napolitain. Le troisième avait suivi le même traitement, et cependant, son sérum n'était pas, dans le même délai, devenu agglutinant (malade 125, n° 5).

Conclusions. — Il semble que *la syphilis maligne précoce récente et peu traitée échappe à la règle commune* aux autres formes de syphilis. Sur sept malades, aucun ne donne d'agglutinats.

Plus tard, après un traitement énergique, la syphilis maligne précoce rentre dans l'ordre, le sérum devient agglutinant. On peut se demander si l'organisme répond à l'infection syphilitique grave, s'il forme des anticorps; s'il ne subit pas, dans ce cas, comme une défaite. Ces anticorps feraient leur apparition dès qu'un traitement mercuriel énergique aiderait et stimulerait l'organisme dans sa lutte. On peut se demander encore si celui-ci, réagissant d'une façon moins tangible que par la formation d'agglutines, ne met pas en œuvre d'autres moyens de défense, trop délicats pour être mis en évidence par le phénomène grossier de l'agglutination *in vitro*.

Nous aurons, à nouveau, à nous poser cette question quand nous chercherons à étudier le mécanisme intime de l'agglutination (4e partie, chapitre II).

## J. — Statistique d'ensemble.

Cent trente-sept sérums de syphilitiques, de toutes périodes, de diverses formes, ont donné matière à plus de 2.000 préparations.

Un certain nombre de ces sérums n'ont pu être utilisés, par suite des difficultés de technique que nous avons déjà exposées (1re partie).

Nous n'avons tenu compte ici que des lames dont l'examen était suffisamment concluant ; et dans ce premier chapitre, nous n'avons enregistré que les résultats des observations avant tout traitement ou évolution naturelle des manifestations syphilitiques. Cette étude spéciale fera l'objet du chapitre suivant.

Nous pouvons, dans cette première analyse, tirer parti de 95 sérums différents.

Leurs origines et les résultats qu'ils ont donnés se répartissent de la façon suivante:

## TABLEAU G

### Statistique d'ensemble.

| FORMES DE LA SYPHILIS | RÉSULTATS positifs | RÉSULTATS négatifs | POURCENTAGE des réactions positives |
|---|---|---|---|
| 6 Syphilis primaires | 5 | 1 | 83,3 % |
| 26 — secondaires au début | 25 | 1 | 96,1 — |
| 28 — — infiltrées | 27 | 1 | 96,5 — |
| 7 — — latentes | 5 | 2 | 71,4 — |
| 7 — tertiaires actives | 7 | 0 | 100,0 — |
| 4 — — latentes | 3 | 1 | 75,0 — |
| 4 Parasyphilis | 3 | 1 | 75,0 — |
| 2 Leucoplasies | 0 | 2 | » |
| 1 Syphilis héréditaire jeune | 1 | 0 | » |
| 3 — — tardives | 3 | 0 | » |
| 7 — malignes | 0 | 7 | 0,0 — |

On en peut encore déduire les statistiques partielles suivantes :

**1° Pourcentage des réactions positives suivant les grandes périodes de la syphilis.**

| | | |
|---|---|---|
| Syphilis primaire . . . . . | 83,0 p. 100 | |
| Syphilis secondaire . . . . . | 95,1 — | |
| Syphilis tertiaire . . . . . | 90,9 — | |
| Parasyphilis . . . . . | 75,0 — | (?) |
| Syphilis héréditaire. . . . . | 100,0 — | (?) |

**2° Pourcentage des réactions positives suivant que la syphilis est latente ou en activité.**

| | |
|---|---|
| Syphilis en activité. . . . . | 95,5 p. 100 |
| Syphilis latente. . . . . | 72,7 — |

(Exception faite des leucoplasies et des syphilis malignes précoces.)

On voit donc que ces résultats généraux méritent attention. Nous ne voulons certes pas dire que ces chiffres représentent l'exactitude absolue des faits. Le nombre des malades étudiés est loin d'être suffisant ; et surtout certaines de leurs catégories, telles que la syphilis primaire, la syphilis tertiaire, la parasyphilis, la syphilis héréditaire ne sont représentées que par un bien petit nombre d'observations. L'accumulation des recherches de contrôle et de critique pourra, sans doute, en modifier bien des éléments.

Ces résultats ne sont, assurément, que provisoires ; au moins, peuvent-ils permettre quelque appréciation sur les données que nous a fournies personnellement la recherche de la séro-agglutination chez les syphilitiques.

## CHAPITRE II

## INFLUENCE DE L'ÉVOLUTION DE LA SYPHILIS SUR LA SÉRO-AGGLUTINATION

Nous décrirons, sous ce titre, les modifications que peut subir la séro-agglutination, à mesure qu'évoluent les manifestations syphilitiques et que se renouvellent les examens.

Évidemment, le chapitre précédent permet déjà d'en fixer les règles générales. Le schéma constitué par le pourcentage des réactions positives dessine une courbe simple et régulière.

Cependant les observations qui contribuent à former cette courbe concernent des malades différentes, certainement comparables dans leur ensemble, mais avec des différences individuelles parfois marquées. Bien des facteurs, en effet, peuvent intervenir : la durée, le degré de l'infection, l'abondance des lésions cutanées, la fièvre, les lésions viscérales d'autre nature, etc.

Nous essaierons, dans ce chapitre, de voir si, chez une même malade, l'évolution de la syphilis spontanée ou altérée par le traitement vient modifier son pouvoir agglutinant et dans quelle mesure. Nous devrons naturellement distinguer deux catégories de faits, suivant que la syphilis est livrée à elle-même ou qu'elle est soumise au traitement antisyphilitique.

### A. — Influence de l'évolution spontanée de la syphilis en dehors de tout traitement.

De telles observations, où la maladie est livrée à elle-même, sont, en pratique, beaucoup plus rares qu'à première vue elles ne paraissent devoir l'être.

Les soucis de l'expérimentation ne nous ont jamais autorisé à différer le traitement d'une syphilitique plus de quelques jours. Aussi, les malades

hospitalisées d'une façon suivie, quelque séjour qu'elles aient fait dans le service, ne nous ont-elles donné que peu de renseignements sur ce point. Une seule femme a présenté des conditions favorables à ces examens en série et encore fut-ce le fait d'une erreur momentanée de diagnostic. Son observation a d'ailleurs quelque intérêt pour appuyer la valeur de la séro-agglutination.

Dans toutes nos recherches, nous prélevions, en effet, à chaque série, un ou plusieurs sérums de sujets nous paraissant indemnes de syphilis ; ils nous servaient de témoins.

Le 30 juin 1910, la malade Teiss... (tableau A, page 180, n° 29, malade 127), entrée depuis quelques jours à Broca pour une vaginite blennorrhagique, accompagnée de végétations d'apparence banales, nous fournit du sang, à titre de témoin.

A notre grande surprise, son sérum agglutine les tréponèmes, légèrement en moins d'une heure et très fortement en 2 h. 40. Nous revoyons cette malade ; des frottis de ses végétations sont examinés à l'ultra-microscope, nous y trouvons des tréponèmes en assez grand nombre. Ce jour-là encore, quelques syphilides érosives apparaissent sur la vulve et sur la langue.

Six jours après, on lui fait une injection d'huile grise, et le 12 juillet on essaie une deuxième fois son sérum (tableau A, page 180, n° 21, malade 81 ; le changement de numéro de cette malade provient de ce fait qu'elle avait d'abord été classée parmi les non-syphilitiques). L'agglutination est toujours aussi marquée, mais elle est encore plus rapide. Elle est notée comme très intense, en 2 h. 30 ce jour même et en une heure le 16 juillet. Pendant ces 12 à 16 jours, intervalle entre les deux examens, les lésions cliniques s'étaient développées, parallèlement au pouvoir agglutinant de son sérum.

La séro-agglutination eut donc, dans ce cas, une très réelle valeur diagnostique.

Nous pouvons encore citer l'observation de quelques malades qui, pour des raisons diverses, avaient quitté l'hôpital après les premiers essais et nous sont, plus tard, revenues avec des manifestations syphilitiques plus étendues.

Paq..., malade 70 (tableau A, page 186, n° 21), présente un chancre dont le début remonte à quatre semaines et qui est, au moment où nous l'examinons, presque complètement cicatrisé. Son sérum agglutine faiblement en 1 h. 50 le 4 juin. Sept jours après, elle revient nous voir et, cette fois, elle agglutine fortement en 30 minutes ; nous la retrouvons 19 jours plus tard, l'agglutination est toujours intense. Pendant ce même temps, la roséole est entrée en pleine floraison, des plaques muqueuses hypertrophiques sont apparues à la vulve.

Cette observation est intéressante, car elle montre le parallélisme complet entre la poussée d'accidents secondaires florides et celle de la séro-

agglutination qui, de faible, devint intense. L'accentuation des deux processus, clinique et sérologique, s'est faite, simultanément, dans l'espace de 7 jours.

Même augmentation, en 19 jours, chez Raym..., malade 73 (tableau A, page 186, n° 22), dont les plaques hypertrophiques vulvaires prennent, en ce délai, une grande extension; chez Jam..., malade 77 (tableau A, page 186, n° 23); chez Cayz..., malade 78 (Tableau A, page 186, n° 24).

Dans tous ces cas, il s'agit d'accidents cliniques en voie d'augmentation et dont les examens s'espacent sur un temps supérieur à 10 jours.

Mais, si les symptômes restent à peu près stationnaires ou si les examens sont plus rapprochés les uns des autres, il ne faut pas s'attendre à voir la séro-agglutination se modifier sensiblement :

En 4-5 jours, la malade 11 (tableau A, page 176, n° 3), la malade 65 (tableau A, page 178, n° 13) ne présentent aucun changement de leur agglutination. La réaction demeure négative chez la malade 7 (tableau A, page 176, n° 2), à 9 jours de distance.

Conclusions. — On voit donc que si l'on peut faire porter les examens à quelque distance les uns des autres (plus de 10 jours), il existe un parallélisme certain entre l'activité des manifestations cliniques de la syphilis et celle de la séro-agglutination. Cette dépendance des deux processus est surtout marquée dans les syphilis jeunes, au moment où les lésions progressent et s'étendent rapidement.

### B. — **Influence du traitement antisyphilitique sur la séro-agglutination.**

L'influence du traitement de la syphilis sur la séro-agglutination présente un grand intérêt. On peut se demander, en effet, si cette réaction peut, en même temps que les constatations cliniques et peut-être mieux qu'elles, apporter des données précises sur l'efficacité de la cure antisyphilitique, tant pendant la période active du traitement, alors que les accidents cliniques sont encore apparents, que lorsque le traitement est interrompu et que la syphilis est latente.

Les documents que nous rapportons concernent deux groupes d'observations. Le premier comprend les malades que nous avons examinées, alors qu'elles avaient déjà subi un traitement antérieur plus ou moins actif et

qu'elles en avaient, ou non, bénéficié. Le deuxième groupe, formé d'un nombre plus considérable de malades, est constitué par celles que nous avons examinées alors qu'elles n'avaient subi qu'un traitement très minime ou nul; des examens en séries nous ont alors permis d'enregistrer les variations de la réaction à mesure que se prolongeait le traitement à l'hôpital.

§ 1. **Malades ayant subi un traitement antérieur aux recherches.** — 1° Nous ne possédons, et cela se conçoit, aucune observation de syphilis uniquement caractérisée par un *chancre* et ayant déjà subi un traitement mercuriel.

2° Par contre, 25 malades présentaient les diverses manifestations de la période *secondaire*, qui nous sont venues après un traitement antérieur, intense ou faible, suivi ou irrégulier. On trouvera tous les détails qui les concernent au tableau A, pages 176 à 191 ; nous avons en effet, en face de chaque examen, noté le traitement que ces malades avaient suivi jusqu'alors (injections hebdomadaires d'huile grise ; injections quotidiennes intra-veineuses de cyanure de mercure).

Il y a lieu de distinguer les cas où le traitement antérieur fut énergique et régulier et ceux où il fut peu actif et intermittent.

Certaines de nos malades, consciencieuses, *se sont assidûment soignées:* c'est la minorité.

Telle est la malade 133 page 180, n° 31). Son chancre date de trois semaines, la roséole vient d'apparaître il y a peu de jours; elle a reçu trois piqûres d'huile grise, les semaines précédentes; elle agglutine cependant fortement. Il est à remarquer que cette malade présente, par ailleurs, une syphilis sérieuse; nous avons dû, chez elle, faire une première injection de 0 gr. 30 de « 606 » quelques jours après, nous l'avons renouvelée trois fois, car cette malade eut par la suite une céphalée intense avec lymphocytose rachidienne colossale.

La malade 60 (page 186, n° 17), syphilitique depuis un an, a reçu, nous dit-elle, 100 injections d'huile grise depuis l'accident initial ; elle présente cependant une roséole de retour, son agglutination est très intense.

Nous avons cherché la réaction chez 13 malades qui avaient reçu auparavant une injection de « 606 ».

Nous avons dit, ailleurs, quels effets cliniques nous en avions obtenus (1). Il était intéressant de savoir si la stérilisation clinique s'accompagnait ou non de modifications du pouvoir agglutinant.

Cinq malades ont été injectées 5 et 6 semaines avant l'essai (page 188,

(1) Jeanselme, Laignel-Lavastine et Touraine, *Soc. méd. des hôpit.*, 14 octobre 1910.

nos 27, 30, 33, 35, 36). Trois d'entre elles, après ce laps de temps, ont une réaction négative ; les deux autres agglutinent encore d'une façon marquée (nos 35 et 36).

L'observation de ces deux malades est, à certains points, digne d'être rapportée.

La malade 104 (n° 35) présentait, le 24 septembre, un chancre du clitoris et des syphilides papuleuses vulvaires ; la syphilis paraissait remonter à un mois. Ce même jour on fait une injection de 0 gr. 45 de « 606 » dans les masses musculaires de la fesse. Les accidents disparaissent en trois semaines environ ; mais le 29 octobre, cinq semaines après l'injection, son sérum agglutine moyennement en 45 minutes, alors qu'une réaction de Wassermann faite simultanément est négative. Or, la veille, une rechute venait de se déclarer sous la forme de roséole de retour (1). Elle disparut d'ailleurs rapidement, après une deuxième injection de « 606 ».

La malade 107 (page 188, n° 36) présente des syphilides papuleuses vulvaires volumineuses et confluentes, depuis deux mois. Le 15 septembre, nous lui injectons 0 gr. 30 de « 606 » dans une fesse, sans résultat appréciable ; le 11 novembre, nous injectons à nouveau 0 gr. 65 dans l'autre fesse. Huit jours après, le 19, elle agglutine fortement ; à ce moment les syphilides n'étaient pas encore entrées en régression, elles ont nécessité un mois avant de se cicatriser.

Huit autres malades (page 180, nos 24, 25 ; page 182, nos 33, 36 ; page 188, nos 31, 32, 34, 41) ont reçu du « 606 » depuis un temps moins prolongé, de 14 à 21 jours. Quatre d'entre elles ont une séro-agglutination négative après un délai de 14 jours (0 gr. 45 de « 606 »), 18 jours (0 gr. 45) 19 jours, (0 gr. 50) et 21 jours (0 gr. 50). Des quatre autres, l'une a une faible agglutination en 5 heures (malade 97, n° 31), 18 jours après l'injection (0 gr. 65) et, à ce moment, ses syphilides psoriasiformes secondaires ne sont pas encore guéries. Une autre (malade 98, n° 32) agglutine faiblement en 30 minutes et nettement en 5 heures, 18 jours après une injection de 0 gr. 65 de « 606 » pour des plaques hypertrophiques vulvaires qui sont, à ce moment, affaissées mais non cicatrisées. Une troisième (malade 144, n° 41) agglutine faiblement 7 jours après l'injection. Une dernière enfin, traitée trois jours auparavant, agglutine encore fortement (malade 140, n° 35, page 182).

D'autres malades ont suivi un *traitement irrégulier, mais cependant de quelque importance*. La plupart d'entre elles étaient en pleine floraison de syphilides secondaires.

La malade 11 ( page 176, n° 3) a des plaques érosives vulvaires de date récente ; elle a reçu, les semaines précédentes, une piqûre d'huile grise, 5 de cyanure de mercure intra-veineux ; elle agglutine de façon marquée et les syphilides s'étendent les jours suivants. La malade 22 (page 176, n° 4) a des plaques amygdaliennes,

(1) Jeanselme, *Soc. méd. des hôpitaux*, 28 octobre 1910.

la syphilis remonte à trois mois ; elle vient de recevoir 6 piqûres d'huile grise, et cependant elle agglutine fortement.

La malade 4 (page 182, n° 1) est en traitement actif (6 piqûres d'huile grise, 7 de cyanure) depuis 6 semaines pour un iritis grave ; elle agglutine déjà fortement en 20 minutes.

La malade 13 (page 184, n° 5) présente des plaques hypertrophiques confluentes à la région génitale, de la roséole; la syphilis date de trois mois ; depuis le début des accidents, on lui a fait 9 piqûres d'huile grise et une de cyanure ; elle agglutine fortement en 55 minutes.

Nous ne dirons rien des malades qui n'ont subi qu'un *traitement minime*, ancien ou de fraîche date. Elles se comportent, au point de vue de la séro-agglutination, comme des malades qui n'auraient encore suivi aucun traitement. C'est ce qui résulte des examens faits à propos des malades 17, 19, 28, 41, (page 184) 52, 53 (page 186) et 132 (page 188).

3° Parmi les malades qui étaient en *syphilis secondaire latente*, deux, avons-nous vu, présentaient une séro-agglutination négative. Ce sont justement celles dont le traitement a été régulier et énergique (page 69); chez ces deux malades : pas d'agglutination en 6 h. 30 et 24 heures (malades 1 et 47, tableau A, page 190).

Les cinq autres malades n'ont eu qu'un traitement d'occasion, au moment des accidents; elles agglutinent toutes nettement.

4° L'influence d'un traitement antérieur ne semble guère se faire sentir dans la séro-agglutination, au moment de *la syphilis tertiaire* active ou latente. Aucune de nos malades (tableau A, pages 192-193), ne s'est soignée régulièrement; c'est d'ailleurs sans doute la raison pour laquelle elles sont parvenues à cette période.

Une seule, syphilitique tertiaire latente, n'agglutinait point; elle est aussi la seule à avoir reçu quelques piqûres au moment de ses accidents.

Nous signalerons l'observation de la malade 96 (page 192, n° 5). Celle-ci présente une gomme du voile du palais, à marche rapide, qui vient de mettre en communication les fosses nasales avec la cavité buccale. Cette femme a reçu, pendant les deux semaines précédentes, 7 injections de 0 gr. 10 d'hectine ; elle agglutine de façon moyenne, malgré le nombre restreint des tréponèmes dans les préparations.

§ 2. **Malades n'ayant subi aucun traitement antérieur.** — Ces observations sont plus intéressantes encore que les précédentes, puisque l'on connaît le pouvoir agglutinant de leur sérum avant tout traitement et que l'on possède ainsi un terme de comparaison pour les examens ultérieurs.

1° Nous avons pu suivre deux malades atteintes *de chancre* jusqu'en pleine période secondaire. Dans ces deux cas, malgré un traitement énergique, la séro-agglutination s'est accentuée, en même temps qu'apparaissent et se développaient les manifestations de la période secondaire. Ces observations méritent quelques détails.

Mald... (malade 5 ; page 176, n° 1) (1) agglutine d'abord d'une façon faible et irrégulière (22 et 26 février), au moment où la syphilis est réduite à deux chancres d'allure phagédénique de la petite lèvre. Elle reçoit alors 6 piqûres d'huile grise et 3 injections intra-veineuses de cyanure de mercure ; les chancres se cicatrisent, mais très lentement, la roséole apparaît : le 10 avril, elle agglutine moyennement en 2 h. 40 ; et, les 19 et 21 avril, avec trois et quatre injections de cyanure en plus elle agglutine fortemennt ; à ce moment, des plaques muqueuses apparaissent sur la langue et à la région génitale et la malade se plaint d'une céphalée vive. Ainsi, malgré un traitement ininterrompu, la syphilis se développe, l'agglutination s'accentue.

Fab... (malade 40, p. 176, n° 2) porte un chancre depuis un mois, la roséole vient d'apparaître, l'agglutination est moyenne en 1 h. 40 (19 avril). En 5 semaines, elle reçoit 5 piqûres d'huile grise et deux de cyanure de mercure ; la roséole est maintenant disparue, et pourtant, le 28 mai, elle agglutine fortement en 50 minutes.

Ces deux observations n'ont donc rien d'encourageant, puisqu'un traitement régulier et actif n'a pu faire avorter une syphilis au début et encore moins la séro-agglutination. Il est vrai, que ces deux malades, étaient à une période où la syphilis, de maladie locale, s'était étendue à tout l'organisme et qu'il devait être particulièrement difficile de la juguler à ce moment.

2° A la période *secondaire*, on peut voir un traitement énergique faire diminuer considérablement ou même disparaître la séro-agglutination.

C'est ce que montre, par exemple, l'observation de Bir... (malade 22, page 176, n° 4). Cette malade a eu un chancre, il y a trois mois ; elle ne présente actuellement que des plaques carminées sur les deux amydales. Elle vient de recevoir, en série, 6 piqûres d'huile grise et agglutine fortement en 50 minutes, le 12 mars. Nous lui faisons alors à la suite, 19 injections tri-hebdomadaires de 2 centigrammes de cyanure de mercure. Déjà, après la septième (9 avril), les préparations faites avec son sérum ne présentent qu'une seule étoile, dans ce même délai de 50 minutes ; le 28 avril (12 injections) une seule des préparations nous montre un agglutinat en 1 h. 50 ; le 10 mai (16 cyanures) la réaction est négative ; il en est de même le 19 mai (19 cyanures). Nous n'avons pas revu cette malade depuis lors ; fait qui, dans la clientèle habituelle de Broca, signifie presque toujours qu'il n'y a point eu d'accident nouveau. Nous remarquons, de toute façon, qu'un traitement énergique a fait disparaître la réaction en même temps que guérissaient les syphilides buccales.

(1) Ces chiffres et les suivants se rapportent au tableau A.

L'observation de Stro... (malade 8, p. 182, n° 2) comporte les mêmes résultats généraux. Chez cette malade, la syphilis, âgée de 4 à 5 mois, est affichante ; ce sont de volumineuses syphilides hypertrophiques de la face et de la vulve. Le 26 février, son sérum agglutine assez fortement. Nous lui faisons, à partir de ce jour, trois fois par semaine, une injection de cyanure de mercure ; les manifestations syphilitiques n'obéissent d'abord que très mal au traitement pour enfin s'affaisser et disparaître de la sixième à la huitième semaine. Or, l'agglutination devient plus marquée et surtout plus rapide au cours du premier mois; c'est ainsi que le 19 mars (10 injections), les étoiles sont nombreuses et volumineuses en 35 minutes. Puis, en même temps que les accidents cutanés, le pouvoir agglutinant du sérum diminue et son action devient plus lente : le 5 avril (14 injections), la réaction est négative en 3 h. 20 et très faible en 20 heures ; le 10 avril (17 injections), l'agglutination est certainement plus marquée, mais son délai d'apparition dépasse trois heures. A ce moment cette malade se place comme domestique.

De même, la malade 13 (p. 184, n° 5), (syphilis de 3 mois, plaques hypertrophiques ano-vulvaires) agglutine fortement en 35 minutes le 12 mars ; elle reçoit 8 injections de cyanure; le 5 avril, l'agglutination est négative (dans une préparation, on trouve cependant quelques petites étoiles le deuxième jour).

Très intéressante, à plusieurs points de vue, est l'observation de Clém... (malade 12, p. 182, n° 4). Elle montre d'abord une diminution, puis un arrêt, puis une réapparition de la réaction, parallèles à l'évolution clinique des accidents et liés à un traitement d'abord régulier, puis intermittent.

Cette malade est syphilitique depuis 3 mois ; le 5 mars, elle présente des syphilides acnéiformes, disséminées sur tout le corps, confluentes sur les avant-bras et des plaques muqueuses hypertrophiques ano-vulvaires. Le 12 mars (3 injections de cyanure), elle donne une agglutination intense en 1 h. 30. Cette réaction est déjà plus faible et retardée le 24 mars (9 injections); elle diminue encore le 10 avril (14 injections), le 16 avril (16 injections), (agglutination marquée en 3 h. 45). Les injections de cyanure sont interrompues pendant deux semaines, jusqu'au 30 avril en raison de l'apparition d'une stomatite mercurielle; aussi, ce jour-là, 30 avril, l'agglutination est-elle aussi forte que le 16 avril, et surtout plus rapide (2 h. 45). Sitôt la stomatite amendée, le traitement est repris, mais sans succès cette fois puisque le 19 mai (21 cyanures) elle agglutine très fortement en une heure et le 21 juillet (28 cyanures, 3 injections d'huile grise), déjà en cinq minutes. Par ailleurs, cliniquement, les syphilides acnéiformes sont en pleine récidive; elles n'ont cédé qu'en septembre, après huit nouvelles injections d'huile grise.

Dans d'autres observations, le traitement est resté sans effet sur la séro-agglutination.

Jac... (malade 61, page 186, n° 18) (iritis, syphilides séborrhéiques) conserve un pouvoir agglutinant intense, pendant un mois, malgré 15 injections de cyanure. Gill... (malade 37, page 178, n° 8) (roséole, plaques buccales, syphilis de 6 semaines) agglutine aussi fortement après 11 injections de cyanure, en 25 jours ; et pourtant les accidents ont disparu. Il en est de même de Raym... (malade 73, page 186, n° 22) en 12 jours (6 injections de cyanure), de Mang... (malade 63, page 186, n° 19) en 12 jours (3 injections de cyanure).

Enfin, dans certains cas, le pouvoir agglutinant du sérum augmente malgré le traitement.

C'est ainsi que Saint... (malade 68, p. 178, n° 15) présente, le 31 mai, des syphilides érosives vulvaires qui datent de 15 jours; elle agglutine moyennement en 2 heures. Au commencement du mois de juillet, elle a reçu 10 injections de cyanure, mais les syphilides ont pris de l'extension, et maintenant, elle agglutine très fortement en une heure.

Larb... (malade 67, p. 178, n° 14) a des syphilides érosives buccales et vulvaires depuis 15 jours, elle est enceinte de trois mois ; elle agglutine le 28 mai de façon moyenne en une heure. Le 9 juillet, elle agglutine fortement en 28 minutes, ayant reçu, dans l'intervalle, 6 injections d'huile grise et 2 de cyanure de mercure.

3° Une malade, à la *période tertiaire*, a été suivie pendant 14 jours (malade 34, p. 192, n° 3). Elle était atteinte d'une myélite transverse dont le début remontait à six mois ; son sérum agglutinait d'abord en 1 h. 30. Elle reçoit 5 injections de cyanure et, après ce traitement, ne présente plus d'agglutinats, dans le même délai.

4° Nous avons déjà signalé (p. 73) l'action si particulière du traitement mercuriel, au cours de la *syphilis maligne précoce*. Nous rappellerons seulement que les trois malades, que nous pûmes retrouver, avaient reçu, dans l'intervalle de un mois, 15 à 26 frictions d'onguent napolitain. Chez ces trois hommes, la séro-agglutination, négative tout d'abord, était devenue positive après ce traitement.

5° Quelles *déductions* pouvons-nous tirer de ces faits, en apparence disparates ?

Il semble tout d'abord qu'un traitement très énergique peut faire disparaître la réaction, *lorsque les manifestations cliniques de la syphilis ne sont plus très actives* ni en voie d'augmentation.

C'est ce que nous montrent les observations 22 (syphilis secondaire active), 1, 47 (syphilis secondaires latentes) où le traitement fut le cyanure de mercure et l'huile grise, les observations 89, 92, 99, 101, 105 (syphilis secondaires actives), où le « 606 » fut employé.

Mais, même dans les cas où la syphilis est en voie de rétrocession, si le traitement n'est pas très énergique, des rechutes cliniques sont à craindre, en même temps qu'un retour de la séro-agglutination. Les malades 12 (mercure), 35 et 36 (606) en fournissent des exemples.

Souvent encore un traitement actif provoque, non point la disparition de la réaction, mais seulement son affaiblissement. C'est ce que nous

voyons chez les malades 8, 13 (syphilis secondaires), 34 (syphilis tertiaire) entre autres.

Et il arrive assez souvent que le traitement n'exerce même aucune influence sur l'allure clinique de la maladie, en même temps que sur la séro-agglutination (malades 61, 37, 73, 63, etc.).

D'ailleurs, *quand la syphilis est en pleine activité*, le traitement spécifique, si régulier soit-il, n'empêche point la séro-agglutination de s'exagérer, comme se développent davantage les manifestations cliniques de la maladie. C'est ce qui arrive dans les observations 5, 40 (chancres), 67, 68 (syphilis secondaires).

Aussi « a fortiori », quand le traitement est pauvre et surtout irrégulier, n'a-t-il aucune prise sur la séro-agglutination, pas plus que sur les accidents.

### C. — **Conclusions**.

On voit donc combien, une fois de plus, se tiennent de près les constatations de la clinique et du laboratoire.

Une syphilis récente, en évolution progressive, ne subit l'influence du traitement mercuriel, ni cliniquement ni par sa séro-agglutination. Une réserve, cependant, doit être faite à propos du « 606 » qui peut souvent provoquer la disparition rapide des accidents et de la réaction; nous avons pourtant vu des rechutes survenir après son emploi.

Quand la syphilis a cessé, par elle-même, de gagner en surface, quand elle reste stationnaire, elle prête davantage le flanc à l'action du médicament; l'agglutination peut diminuer, voire disparaître, en même temps que les accidents.

Mais il faut que, toujours, le traitement spécifique soit énergique; une cure intermittente ou trop faible n'a aucune prise sur les manifestations cliniques et sériques de la syphilis.

## CHAPITRE III

## ACTION DU SÉRUM DES MALADES SUR LEURS PROPRES TRÉPONÈMES

Il est intéressant de réunir les cas où nous avons mis en contact les tréponèmes avec le sérum de la malade qui les avait fournis.

Les tréponèmes se retrouvaient alors dans le même milieu humoral que celui où ils étaient, avant leur prélèvement.

Nous désignerons sous le terme de « agglutination homolatérale » la réaction qui se produit dans de telles conditions, par opposition avec les « agglutinations hétérolatérales » telles que nous les avons étudiées jusqu'ici et qui concernent les cas où le sérum et les tréponèmes sont d'origine différente.

Nous avons réalisé 22 fois cette expérience, à propos de 12 malades différentes. Les résultats de ces essais particuliers ont été, chaque fois mis en italiques dans le tableau A. En s'y reportant, on vérifiera facilement les faits que nous allons exposer.

### A. — **Cas où l'agglutination homolatérale est plus intense que l'hétérolatérale.**

Sur 12 malades, 9 entrent dans ce groupe.

Presque toujours, c'est dans le propre sérum du fournisseur des tréponèmes que ceux-ci s'agglutinent le plus; nous nous expliquons. Lorsqu'un sérum présente tel degré d'agglutination avec les tréponèmes de la même malade, les agglutinats qu'il donne avec les tréponèmes d'autres sujets, sont toujours plus faibles. Par ailleurs, dans la série des essais, faits dans la même journée, les tréponèmes d'une malade agglutinent toujours au moins autant, sinon plus, dans le sérum de cette malade que dans celui des autres syphilitiques, même les plus agglutinants.

## TABLEAU H

### Agglutinations des tréponèmes dans le sérum de la malade même qui les a fournis.

1° *Cas où l'« agglutination homolatérale » a été plus intense que les agglutinations en autres sérums.* (*Examens du même jour.*)

| NUMEROS d'ordre | NUMEROS du sérum | ACCIDENTS SYPHILITIQUES | RÉSULTATS des examens | DÉBUT des accidents |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | Chancres | $A_2$ 24 heures | 7 semaines |
| 2 | 64 | — | $A_2$ 4 — | 12 jours |
| 3 | 65 | Syphilides érosives | $A_4$ 4 — | 4 mois |
| 4 | 69 | Roséole | $A_2$ 2 — | 3 semaines |
| 5 | 13 | *Plaques hypertrophiques* | $A_3$ 55 *minutes* | 2 mois |
| 6 | 63 | — — | $A_3$ 1 h. 5 | 2 — |
| 7 | 66 | — — | $A_4$ 1 h. 45 | 3 semaines |
| 8 | 77 | — — | $A_3$ 40 *minutes* | 1 mois |
| 9 | 61 | Iritis | $A_1$ 2 h. 40 | 1 — |
| 10 | 78 | Plaques hypertrophiques | $A_3$ 28 minutes | 2 — |
| 11 | 73 | — — | $A_3$ 30 — | 2 — |
| 12 | 71 | Syphilis érosives | $A_1$ 22 — | 15 jours |

2° *Cas où l'« agglutination homolatérale » a été moins intense que les agglutinations en autres sérums.* (*Examens du même jour.*)

| NUMEROS d'ordre | NUMEROS du sérum | ACCIDENTS SYPHILITIQUES | RÉSULTATS DES EXAMENS | DÉBUTS des accidents |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 13 | Plaques hypertrophiques | 1er examen $A_0$ 30 minutes | 2 mois |
| | | — — | 2e — $A_2$ 2 h. 25 | |
| | | — — | 3e — $A_0$ 24 h. | |
| 2 | 38 | — — | 1er — $A_1$ 3 h. 30 | 1 mois |
| | | — — | 2e — $A_0$ 3 h. 30 | |
| | | — — | 3e — $A_1$ 3 h. 45 | |
| 3 | 77 | — — | 1er — $A_0$ 2 h. 30 | 1 mois |
| | | — — | 2e — $A_1$ 1 h. 50 | |
| | | — — | 3e — $A_0$ 3 h. 10 | |
| | | — — | 4e — $A_0$ 1 h. 40 | |
| | | — — | 5e — $A_0$ 1 h. 10 | |

NOTA. — Pour les détails se reporter au tableau A.

Quelques exemples sont ici nécessaires.

Deux fois (malades 5 et 64) on prélève des tréponèmes au niveau des chancres indurés, chancres phagédéniques dans un cas, plaques érosives développées *in situ* sur un chancre de la vulve dans l'autre. Les sérums de ces mêmes malades donnent une agglutination, tardive il est vrai, mais marquée ;

or, ni l'un ni l'autre de ces sérums (tableau A, p. 176, nos 1 et 3) ne donnent, à cette période, d'agglutination avec des tréponèmes d'autre origine.

Ailleurs, la malade 71 (syphilides érosives de 15 jours) agglutine, faiblement déjà en 22 minutes, ses propres tréponèmes ; la malade 61 (syphilides séborrhéiques de 1 mois ; iritis léger) les agglutinait légèrement en 2 h. 40 ; la malade 69, les agglutinait moyennement en 2 heures.

Dans tous ces cas, nous le répétons, l'agglutination est au moins égale, sinon supérieure, à celle qui se produit, dans les mêmes conditions, entre tréponèmes et sérums d'origines différentes. Dans ces observations, où l'agglutination homolatérale est faible, il s'agit, nous le voyons, de malades à la période du chancre ou au début de la période secondaire.

Chez d'autres malades, cette agglutination homolatérale est beaucoup plus intense.

La malade 73 (syphilides papuleuses vulvaires de 2 mois) agglutine fortement ses propres tréponèmes en 30 minutes ; la malade 63 (plaques hypertrophiques vulvaires de 2 mois) donne de forts agglutinats en une heure ; la malade 78 (syphilides hypertrophiques vulvaires de 2 mois), les agglutine aussi fortement en 2 heures ; la malade 65 (syphilides érosives vulvaires de 4 mois) provoque la formation d'étoiles volumineuses en 4 heures ; il en est de même de la malade 66 (plaques hypertrophiques de 3 semaines) qui donne une très forte agglutination en 1 h. 45.

Dans ces nouvelles observations, l'action du même sérum sur des tréponèmes différents est moins marquée ou moins rapide.

Remarquons encore que ces cinq malades dont le sérum s'est montré très agglutinant, sont atteintes de syphilides secondaires déjà plus anciennes en pleine poussée et en voie d'extension.

### B. — **Cas où l'agglutination homolatérale est moins intense que l'hétérolatérale.**

Trois malades ont donné des résultats différents des précédents : observations 13, 38 et 77. Il est à remarquer que ce sont justement celles qui, dans les prélèvements, nous ont fourni le plus de tréponèmes. Les plaques hypertrophiques de ces trois malades fourmillaient en parasites, leurs préparations étaient de véritables cultures et nous avons pu user longtemps et abondamment de ces malades dans nos essais.

Or, les agglutinats que formaient les tréponèmes de ces malades dans leur propre sérum ont toujours été, à de rares exceptions près, faibles ou nuls et tardifs.

Des exemples :

La malade 38, celle qui, entre toutes, s'est montrée la plus riche en tréponèmes, n'agglutine que peu ou pas ses propres tréponèmes. Les agglutinats sont tantôt faibles, tantôt nuls en 3 h. 30; tandis que des tréponèmes prélevés immédiatement à côté des précédents, les mêmes jours, donnent avec d'autres sérums des agglutinats considérables. Par ailleurs, cette malade est atteinte de plaques hypertrophiques vulvaires confluentes et sans aucune tendance à la rétrocession.

La malade 13 présente des plaques hypertrophiques vulvaires extrêmement riches en tréponèmes; la syphilis date de trois mois, elle a été mal soignée. Une seule fois, elle agglutine bien ses tréponèmes en 55 minutes (1); dans les autres essais, les agglutinats sont ou moyens en 2 h. 35 ou nuls en 24 heures; par contre, ses tréponèmes agglutinent fortement, les mêmes jours, dans d'autres sérums syphilitiques, d'autre part, le sérum de cette malade est très peu agglutinant pour les tréponèmes d'autres sujets (tableau A, page 184, n° 5).

La malade 77 présente, depuis un mois, de nombreuses plaques hypertrophiques vulvaires; elle n'a jamais encore été traitée. Or, elle n'agglutine que faiblement, une première fois, ses tréponèmes en deux heures, et ne les agglutine pas dans quatre autres essais. Un jour, cependant, son sérum donne de forts agglutinats en 40 minutes; l'examen suivant, est-ce une coïncidence, montre que la richesse des accidents en tréponèmes a subitement baissé. Plus tard, en une semaine, les tréponèmes redeviennent nombreux et le pouvoir agglutinant du sérum très faible. Chez cette malade encore, les tréponèmes, mis en contact avec d'autres sérums, donnent de forts agglutinats.

## C. — Conclusions.

Que pouvons-nous déduire de ces trois catégories de faits ?

Sur 12 malades :

Cinq agglutinent mieux leurs tréponèmes avec leur propre sérum qu'avec celui d'autres syphilitiques, mais ils les agglutinent assez faiblement; ce sont des syphilis récentes : chancres ou plaques érosives;

Quatre encore agglutinent mieux leurs tréponèmes avec leur propre sérum qu'avec celui d'autres syphilitiques, ils les agglutinent même fortement ; ce sont des syphilis déjà plus anciennes : plaques hypertrophiques, syphilides séborrhéiques, mais qui se sont, par la suite, amendées rapidement.

Trois enfin, agglutinent moins bien leurs tréponèmes avec leur propre sérum qu'avec celui d'autres syphilitiques; ce sont des syphilides florides :

(1) On peut remarquer que les malades 13 et 77 figurent dans les deux catégories du tableau H. L'interprétation de ce fait sera donnée au chapitre VIII (auto-agglutination des tréponèmes)

plaques muqueuses exubérantes, très riches en tréponèmes, sans tendance à la guérison.

Ne semble-t-il pas que les choses se passent ici, comme elles se présentent en clinique ?

Le dernier groupe représente des malades profondément infectées, trop riches réservoirs en tréponèmes et dont les lésions sont exubérantes et tenaces; il paraît assez naturel qu'elles ne répondent que par des anticorps faibles, des agglutinines peu actives, à des manifestations sans tendance à la guérison.

Les deux premiers groupes comprennent des malades qui font les frais de leur infection. Leur sérum agglutine mieux que d'autres leurs propres tréponèmes et peut-être par ce fait même qu'ils sont dirigés contre ceux-ci précisément. Sans doute existe-t-il une certaine spécificité entre sérums et tréponèmes de même origine ; les faits précédents tendraient à le faire admettre.

Et si nous voyons les agglutinations plus faibles au début de la syphilis, au moment où elle s'étend, que plus tard, au moment où elle se localise, nous en pouvons déduire que, au début, les anticorps ne se doivent former contre la septicémie syphilitique qu'au plus juste prix et être à peine suffisants pour lutter contre elle. Plus tard, au contraire, quand l'infection s'atténue, les anticorps, toujours formés par l'organisme, s'accumulent, prennent l'avantage; la rupture de l'équilibre entre l'action et la réaction, au bénéfice de cette dernière, se traduit par l'augmentation des agglutinines.

Ce ne sont qu'hypothèses, et partant fort fragiles; mais elles nous paraissent séduisantes et nous ne les donnons que comme telles. Les faits intéressants n'en persistent pas moins. S'ils n'ont de valeur pathogénique, ils peuvent cependant acquérir une certaine signification pronostique. Qu'une malade agglutine mal ou pas ses propres tréponèmes, nous en conclurons, provisoirement, que ses accidents n'ont que peu de tendance à la régression. Qu'elle les agglutine fortement, nous penserons que cette malade est ou sera bientôt en voie de guérison.

## CHAPITRE IV

## ACTION DE CERTAINS SÉRUMS SYPHILITIQUES SUR LES TRÉPONÈMES

Nous réunissons ici quelques observations concernant certaines des modifications, spontanées ou provoquées, que peuvent subir les sérums syphilitiques.

§ 1. **Sérums lactescents.** — Nous avons fait assez souvent des recherches de séro-agglutination avec des sérums légèrement lactescents; cet état ne semble exercer aucune influence bien nette sur la réaction, à la seule difficulté près que les tréponèmes sont difficiles à discerner sur le fond laiteux qu'offrent ces sérums à l'ultra-microscope. L'agglutination s'y fait dans des conditions normales.

Deux sérums, en particulier, très lactescents, nous ont donné les résultats suivants :

Le sérum de la malade 12 (syphilides acnéiformes, syphilides hypertrophiques vulvaires) est très lactescent le 12 mars (tableau A, page 182, n° 4); cependant l'agglutination, ce jour-là, est très forte en 45 minutes. Les examens des jours voisins montrent exactement le même degré d'agglutination.

Le sérum du malade 17 (syphilis rénale) est très lactescent le 12 mars (tableau A, page 184, n° 6); cependant l'agglutination y est moyenne en deux heures.

Ce que nous savons de l'opalescence des humeurs [Jousset (1)], se confirme donc dans le cas particulier de la séro-agglutination de la syphilis.

§ 2. **Sérums vieillis.** — Nous avons fait quelques essais avec des sérums syphilitiques conservés à la glacière pendant un à trois jours ; et, dans ce but, avons choisi des sérums très agglutinants.

En 24 heures, le sérum ne paraît pas perdre beaucoup de son activité ;

(1) Jousset, *les Humeurs opalescentes*, Thèse Paris, 1901.

les agglutinats sont à peu près aussi fournis et précoces que dans le sérum frais. Il est indispensable cependant que les tubes ne subissent pas une évaporation trop rapide ; l'isotonie du liquide serait modifiée et les tréponèmes seraient trop rapidement détruits ; nous les avons vus, dans ces conditions, déjà immobiles en 25 minutes. Il faut donc que les tubes soient particulièrement bien bouchés.

Un séjour de 48 heures à la glacière paraît supprimer presque totalement le pouvoir agglutinant du sérum. C'est ainsi que le sérum de la malade 12 ne donne aucune formation stellaire en 5 heures, tandis que le même sérum de cette malade, prélevé le jour même, était des plus actifs. Une seule fois après trois jours de conservation, nous avons vu un sérum provoquer deux petits agglutinats en 5 heures.

Il est donc prudent de n'utiliser que des sérums frais, prélevés le jour même de l'expérience. Les sérums conservés depuis plus de un jour seront rejetés.

§ 3. **Sérums chauffés.** — Si l'on soumet un sérum syphilitique à la température de 56-58°, pendant un quart d'heure ou une demi-heure, ce sérum ne paraît perdre en rien de son pouvoir agglutinant.

Nous avons, dans ce sens, fait une vingtaine d'essais. Les résultats ont été identiques à ceux que nous donnaient les mêmes sérums, non chauffés, examinés comme témoins.

On évitera cependant un trop long séjour à l'étuve ; l'évaporation pourrait changer le degré de concentration du sérum et les tréponèmes en pourraient être altérés.

§ 4. **Plasmas.** — La majeure partie de nos recherches a été faite avec les sérums isolés par décantation après rétraction du caillot.

Nous avons essayé si le plasma recueilli dans des vases munis de perles, agités et centrifugés présentait quelques particularités dans son action.

Il n'en a rien été dans une quinzaine d'essais ; les résultats ont été, en tous points, comparables à ceux que nous enregistrions dans les conditions habituelles

Quelques échantillons de sang ont été reçus dans des tubes paraffinés ou dans des tubes contenant quelques gouttes d'une solution de citrate de soude à 5 p. 1.000 ; ces essais ne nous ont rien donné que de normal.

## CHAPITRE V

### ACTION DES « SÉROSITÉS » SYPHILITIQUES SUR LES TRÉPONÈMES

Il est d'un certain intérêt de savoir si les sérosités provenant d'un organisme infecté par la syphilis possèdent un pouvoir agglutinant au même titre que le sérum sanguin.

Les quelques essais que nous avons institués, dans ce sens, nous ont montré qu'il n'en était rien (tableau B.)

Le *liquide céphalo-rachidien* a été examiné chez cinq syphilitiques, à la période secondaire. Quatre de ces malades ne présentaient qu'une lymphocytose très minime ; une seule se plaignait d'une céphalée vive, elle avait une lymphocytose plus marquée, encore que légère.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons constaté d'agglutination, même après un long temps d'observation et dans des préparations où les tréponèmes étaient innombrables. Ceux-ci, déjà une heure environ après le contact, étaient presque toujours gonflés, brillants, un peu déroulés, leurs mouvements étaient lents, à peine perceptibles.

Nous devons cependant ajouter que, chez aucune de ces malades sauf la dernière, on ne pouvait parler d'accidents méningés.

Nous savons que, normalement, les méninges sont imperméables aux agglutinines ; Widal, Sicard, etc., l'ont établi pour le bacille d'Eberth, et d'autres microbes. Mais, lorsque les méninges sont intéressées, elles laissent passer dans le liquide céphalo-rachidien une quantité appréciable de lymphocytes et de moyens mononucléaires [Jeanselme, Barbé (1) et Sézary (2)]. Les agglutinines syphilitiques traversent-elles, en même temps, les méninges : le fait est possible, mais mérite confirmation.

Il est à signaler cependant que Levaditi et A. Marie (3) ont montré que

(1) Jeanselme et Barbé, *Soc. de Biol.*, t. LXII, n° 13, p. 938, 25 mai 1907.
(2) Jeanselme et Sézary, *Soc. de Biol.*, t. LXIV, n° 5, p. 201, 8 février 1908.
(3) Levaditi et A. Marie, *Soc. de Biol.*, t. 62, n° 11, p. 872, 11 mai 1907.

le liquide céphalo-rachidien n'exerçait, dans la paralysie générale, aucune action nocive sur les tréponèmes.

Les *urines* n'ont été examinées, au point de vue de la séro-agglutination, qu'une seule fois, chez une syphilitique en pleine roséole. Les tréponèmes restèrent très nets et mobiles, même après 24 heures, il n'y eut pas d'agglutination.

Le *pus,* recueilli par incision d'un adéno-phlegmon du cou, chez une malade atteinte de syphilides papuleuses disséminées, a été centrifugé. La sérosité, ainsi obtenue, n'a point provoqué d'agglutination en 4 heures ; les tréponèmes étaient mobiles et paraissaient intacts.

Chez une malade, qui offrait un chancre vulvaire, et n'avait encore subi aucun traitement général ni local, nous avons pu recueillir une certaine quantité de la *sérosité du chancre*, qui s'écoulait spontanément de la lésion. Cette sérosité a été centrifugée et le liquide de décantation, débarrassé de ses éléments figurés, s'est montré nettement agglutinant en 55 minutes, pour les tréponèmes d'une autre malade.

Ce fait montre que la sérosité des accidents syphilitiques renferme des agglutinines abondantes et actives. Il prendra toute sa valeur quand nous étudierons l'auto-agglutination des tréponèmes (chapitre VIII).

## CHAPITRE VI

## ACTION DES SÉRUMS NON SYPHILITIQUES SUR LES TRÉPONÈMES

Nous exposerons ici les expériences de contrôle, en milieux non syphilitiques.

Ces recherches ont porté sur les sérums artificiels, les sérums humains de sujets indemnes de syphilis, les sérums animaux.

### A. — **Sérums artificiels physiologiques.**

Il n'est guère de série d'essais où nous n'ayons examiné plusieurs préparations témoins dans une solution de chlorure de sodium physiologique. Tantôt,et plus le souvent,ces préparations ne subissaient aucune autre manipulation ultérieure ; tantôt, après un délai de une demi-heure à une heure, lorsqu'on s'était assuré qu'il ne s'était point fait d'agglutination spontanée, on chassait le sérum artificiel pour le remplacer par un sérum syphilitique ou sain. Nous avons ainsi examiné 180 préparations en solution de chlorure de sodium, dont 130 n'ont subi aucune manipulation ultérieure, et, par conséquent, ont servi de témoins pendant plusieurs heures.

La plupart de ces essais ont été faits avec une solution de chlorure de sodium à 7 gr. 5 p. 1.000, certains avec des solutions de concentration différentes : 8, 8,5 , 9 et 9,5 p. 1000.

Or, si le sérum physiologique constitue un excellent milieu pour voir vite et bien des tréponèmes, il est médiocre pour leur vitalité.

**§ 1. Chlorure de sodium à 8-9,5 p. 1.000.** — Les concentrations supérieures à 8 p. 1.000 sont très rapidement nuisibles à la vie du tréponème. Le parasite y apparaît comme considérablement grossi, hydropique pour ainsi dire. Ses tours de spire sont épaissis, d'un diamètre exagéré, et paraissent au moins deux ou trois fois plus gros que normalement ; la vrille est plus grossière, un peu déroulée. Le tréponème est très réfringent, lumineux ; mais il est peu mobile et il n'est point rare de le voir déjà mort en une heure et au plus en trois. Il ne peut donc être question d'examen prolongé et encore moins d'agglutination.

**§ 2. Chlorure de sodium à 7,5 p. 1.000.** — A priori, si l'agglutination est un phénomène spécifique,elle ne doit jamais se produire dans le sérum physiologique. Or, sur les 180 lames que nous avons examinées, en ce milieu, nous avons noté trois fois les agglutinations caractéristiques. Le fait est des plus importants ; il mérite qu'on s'y arrête. Nous donnerons donc quelques détails sur ces observations.

1° Ad..., malade 318, syphilides papuleuses vulvaires, datant de 10 jours ; début de la syphilis non précisé ; aucun traitement jusqu'alors.

Un fragment de la surface d'une des papules humides est mis dans du sérum à 7,5 p. 1.000 à 4 h. 10 (3 préparations).

A 4 h. 28, les tréponèmes sont très nombreux, mobiles et isolés les uns des autres dans les trois lames.

A 5 h. 30, ils sont toujours très nombreux, mais on voit un assez grand nombre de petites étoiles, bien mobiles, dans deux des lames. A 7 h. 14, leur nombre est toujours considérable. Mais, au même point soigneusement repéré, on ne trouve plus qu'un petit agglutinat dans une lame et quelques-uns dans une seconde.

Des préparations faites avec les tréponèmes de cette malade, le même jour, dans différents sérums syphilitiques, montrent partout des agglutinations très marquées. Le sérum d'une syphilis primaire, avec début de la roséole, donne de nombreuses étoiles en 50 minutes ; le sérum de trois syphilis secondaires agglutine fortement ces tréponèmes en 55 minutes et 1 h. 35. Fait important : le sérum d'un sujet indemne de syphilis, agglutine également en 48 minutes et 3 h. 25.

Notons, pour le moment, que ce jour-là les agglutinations ont été intenses dans tous les milieux, mais que cependant, elle a été beaucoup plus faible et moins rapide dans le sel physiologique que dans les sérums humains, et que, de plus, dans le sel, les agglutinats ont presque tous disparu en l'espace de 1 h. 40 ; il s'agissait, en grande partie, d'étoiles éphémères.

2° Coff...., malade 66, plaques hypertrophiques vulvaires, ayant débuté trois semaines auparavant, syphilides érosives buccales, céphalée ; aucun traitement.

Des fragments d'une des plaques hypertrophiques sont mises à 4 h. 12 dans une solution de NaCl à 7,5 p. 1.000.

A 5 h. 41, les tréponèmes sont innombrables dans les préparations ; on voit de grosses étoiles partout où des hématies se sont accumulées et forment des piles ; ailleurs les tréponèmes restent isolés. Cette préparation contient une grande quantité de sang, entraîné avec le fragment leucocytique.

Deux jours après, on regarde la même préparation ; les tréponèmes sont toujours aussi nombreux, déroulés et morts ; mais, au même point, on ne voit plus d'agglutinats.

Dans la même série, une lame avait été préparée en remplaçant le sérum physiologique, cinq minutes après la mise en contact, par le sérum de la malade elle-même. Cette manipulation a pour résultat de diminuer considérablement le nombre des tréponèmes, et cependant, malgré leur faible abondance, nous notons des agglutinations caractéristiques en 1 h. 45.

Cette malade a servi encore à d'autres essais comme fournisseur tantôt de tréponèmes, tantôt de sérum.

Deux jours auparavant, ses tréponèmes agglutinaient très fortement dans d'autres sérums, en moins de une heure et, le fait est intéressant, ils agglutinaient assez fortement dans un sérum non syphilitique, en même temps que d'une façon intense et rapide dans son propre sérum (comme la malade précédente).

Son sérum a, par ailleurs, été utilisé contre des tréponèmes d'autre origine (tableau A, p. 186, n° 20) ; il s'est toujours, dans des conditions normales, montré très agglutinant en une heure environ.

3° Rich..., malade 38 ; plaques hypertrophiques vulvaires confluentes, datant de quinze jours ; début de la syphilis non précisé ; aucun traitement jusqu'alors.

On fait dix frottis, avec les tréponèmes de cette malade, dans une solution de NaCl à 7,5 p. 1000. Sur ces dix lames, une seule présente des agglutinats.

Cette préparation avait été montée à 3 h. 55 ; à 4 h. 32, on y trouve des tréponèmes extrêmement nombreux, qui forment, en certains endroits, là seulement où des hématies sont accumulées, de nombreuses étoiles vivantes.

A 5 h. 25, on assiste très nettement à la formation d'étoiles éphémères, même dans les points où la préparation ne présente pas d'hématies, mais on les voit se disloquer sous les yeux, après quelques minutes, sans se reformer.

Les neuf autres lames se sont comportées de façon régulière et il n'est noté, à propos d'aucune d'elles, d'amas d'hématies, comme dans la précédente.

Mais, l'avant-veille, nous avions observé le même phénomène d'étoiles éphémères, dans les mêmes conditions, avec les mêmes tréponèmes à propos d'un sérum non syphilitique. Dans ce cas encore, au moment du prélèvement, il s'était fait une extravasation sanguine dont une partie avait été entraînée dans la préparation.

A ces trois observations se résument les agglutinations dans la solution physiologique de chlorure de sodium.

Nous aurons à y revenir dans le chapitre VIII, où nous condenserons et discuterons tous les faits d'auto-agglutination (voir tableau I).

§ 3. — **Citrate de soude à 5 p. 1000.** — Nous avons fait un certain nombre d'essais avec une solution de citrate de soude, à divers taux de concentration. C'est à 5 p. 1000 que les solutions se sont montrées le moins nocives pour les tréponèmes.

Ceux-ci se conservent, mobiles et à peine plus gros, pendant une à deux heures. Nous n'avons pas constaté d'agglutination spontanée sur dix préparations.

Les solutions moins concentrées provoquent, déjà à 4 p. 1000, une rapide dissolution des tréponèmes.

§ 4. — **Conclusions.** — Le sérum physiologique ne constitue pas le milieu le plus favorable aux tréponèmes : il provoque leur mort en quatre à cinq heures.

Sur 180 préparations, nous avons constaté trois fois une agglutination. L'étude de ces observations et de leurs conditions sera plus utilement exposée au chapitre VIII, où nous réunirons tout ce qui a trait à l'auto-agglutination.

### B. — **Sérums humains non syphilitiques.**

§ 1. — **Choix des sujets non syphilitiques.** — Nous avons déjà décrit (p. 27) l'action d'un sérum non syphilitique sur les tréponèmes.

Nous avons utilisé le sérum de 31 malades chez lesquels, par l'interrogatoire, par l'examen clinique, enfin par la réaction de Wassermann, nous pouvions éliminer toute infection syphilitique. Nous avons ainsi, à chaque série, recueilli de 1 à 4 sérums non syphilitiques, dont les préparations, ajoutées à celles qui avaient été faites en sérum artificiel, constituaient chaque fois de 6 à 12 lames témoins. La plupart de ces sérums ont été prélevés dans les salles de dermatologie de l'hôpital Broca; d'aucuns proviennent d'enfants du service de M. le docteur Netter, à Trousseau, dont nous étions à ce moment l'interne. Nous tenons à le remercier vivement de nous avoir ainsi laissé profiter des ressources de son beau service.

Nous avons eu parfois quelques difficultés à nous assurer de l'absence certaine de la syphilis chez un certain nombre de malades. Nous n'en citerons, pour preuve, que trois exemples :

L'une d'elles, Dut..., malade 222, (tableau C, p. 202, n° 21), âgée de 66 ans, présentait un ulcère de jambe dont on pouvait admettre l'origine variqueuse. Cependant le sérum de cette malade, dans les deux recherches qui en ont été faites, s'est montré régulièrement agglutinant en moins de cinquante minutes.

Nous ne saurions, en face de cette lésion, dont l'origine syphilitique est souvent si difficile à diagnostiquer, éliminer la notion d'une infection spécifique antérieure. Nous n'avons pu, par un interrogatoire serré, lever nos doutes, nous préférons donc faire des réserves sur cette observation.

Il nous a été plus facile de considérer comme syphilitiques deux autres malades qui étaient entrées à l'hôpital pour une affection d'autre nature. Du sérum avait été prélevé chez elles, pour servir de témoin malades 126 et 127 ; tableau A, p. 180, nos 28 et 29 . La séro-agglutination fut, dans les deux cas, très nettement positive, et ces malades présentèrent, presque simultanément, des accidents indiscutablement syphilitiques.

La réaction avait donc eu, ici, une réelle valeur diagnostique.

Ces exemples montrent tout au moins la nécessité de grandes précautions dans le choix des sujets non syphilitiques.

§ 2. — **Morphologie des tréponèmes.** — Le sérum d'un sujet indemne de syphilis constitue, à notre avis, le meilleur milieu pour étudier la morphologie exacte et la vitalité des tréponèmes.

Ceux-ci paraissent souvent grêles, fins, pâles et par conséquent difficiles à discerner.

Ils sont bien mobiles, mais il est rare qu'ils présentent des mouvements convulsifs, sauf peut-être peu de temps avant leur mort.

La mobilité des tréponèmes se conserve mieux et plus longtemps dans un sérum syphilitique que dans tout autre milieu. Nous avons déjà signalé cette différence de vitalité, qui peut, jusqu'à un certain point, fournir quelque présomption en faveur de la nature syphilitique ou non d'un sérum donné.

Certes, nous avons vu les tréponèmes perdre parfois leur vitalité en cinq heures, et même dans un cas en deux heures (tableau C) ; mais c'est là un fait exceptionnel ; presque toujours, au contraire, les microbes restent mobiles pendant un temps beaucoup plus long et rarement inférieur à huit heures. Il nous est arrivé, assez souvent, de constater encore des mouvements fort nets même en vingt-quatre heures, du jour au lendemain.

§ 3. — **Agglutination.** — Un intérêt plus grand encore s'attache à la constatation d'agglutinats dans ces sérums non syphilitiques.

Sur les 150 préparations qui ont été faites en tel milieu nous avons relevé 11 fois les agglutinations caractéristiques. (Abstraction faite de celles que nous a données le cas d'ulcère variqueux douteux que nous avons rapporté plus haut.)

Partout ailleurs, les tréponèmes sont restés parfaitement isolés les uns des autres, aussi longtemps qu'a duré l'observation. Beaucoup de ces lames

renfermaient un nombre colossal de tréponèmes, au point qu'ils échappaient à toute numération même approximative. Par contre, les préparations de la même série, en sérum syphilitique, présentaient des étoiles typiques et volumineuses, bien que, souvent, les tréponèmes fussent en nombre beaucoup plus réduit.

Cependant la constatation de ces onze cas d'agglutination ôterait toute valeur aux autres, si nous ne rendions pas compte, en détail, des conditions dans lesquelles ils se sont produits.

1° Lef... (Tableau C, p. 200, n° 12), malade 213, varices développées aux deux membres inférieurs, eczéma variqueux.

Les 28 préparations faites dans le sérum de cette malade, avec les tréponèmes de 12 sujets différents, nous ont donné six fois des agglutinations légères.

Cette fréquence relative pourrait, évidemment, faire penser à une infection syphilitique, au moins latente, chez cette malade si un examen plus approfondi des conditions dans lesquelles se sont produits ces agglutinats, ne permettait pas d'éliminer cette cause d'erreur.

Il faut tout d'abord remarquer que, à d'autres essais, en face des tréponèmes d'autres malades et quoique ceux-ci fussent en nombre énorme, il ne s'est pas fait d'étoiles même après un long temps d'observation; il faudrait donc admettre une grande inégalité, d'un jour à l'autre, du pouvoir agglutinant de cette malade, en l'absence de toute modification brusque des lésions et de tout traitement mercuriel.

D'autre part, nous allons voir que, chaque fois qu'il y eut agglutination avec le sérum de cette malade 213, le fournisseur des tréponèmes était justement une femme atteinte de syphilides récentes, en pleine poussée.

*a*) La première fois, le fournisseur des tréponèmes est Loff..., malade 316 ; cette femme présente des plaques hypertrophiques vulvaires qui datent de trois semaines, elle n'a encore reçu aucun traitement général ni local.

La lame est préparée à 4 h. 49 ; à 5 h. 15, les tréponèmes sont très nombreux, mobiles et isolés ; à 6 h. 15, ils se présentent de même, cependant on peut voir une petite étoile à quatre branches.

Dans la même série, nous voyons des sérums syphilitiques provoquer des agglutinats nets et même intenses en moins d'une heure.

Cette lame n'a pas été examinée à des intervalles plus éloignés. Nous ne pouvons donc dire s'il s'agissait d'étoiles éphémères ou stables.

Dans une nouvelle série, deux jours après, il n'y eut agglutination qu'en sérums syphilitiques.

*b*) Sept jours plus tard, dans le sérum de la même malade, nous avons vu les tréponèmes de la malade 66 (innombrables dans cette préparation) agglutiner faiblement en 3 h. 30. Cette malade 66 présente des plaques hypertrophiques vulvaires dont le début remonte à trois semaines; elle n'a subi aucun traitement. Nous avons vu, précédemment, que les tréponèmes de cette malade s'étaient légèrement agglutinés en 1 h. 30 dans une solution physiologique de chlorure de sodium (p. 96, 2°) partout où des hématies s'étaient accumulées dans la préparation. Les tréponèmes de cette femme se sont

toujours montrés très agglutinants, aussi bien ce même jour que dans une série faite deux jours après; son sérum était également très actif vis-à-vis des tréponèmes d'autres malades.

*c*) Un peu plus tard, ce furent les tréponèmes prélevés sur la malade 318, qui s'agglutinèrent dans le sérum de Lef...

Cette malade, Ad..., présentait depuis dix jours des syphilides papuleuses vulvaires; aucun traitement n'avait encore été institué.

A cet essai, on put noter, en 3 h. 20, une agglutination fort nette des tréponèmes, mais seulement là où des hématies encombraient en grand nombre la préparation.

Nous rappellerons que la malade 318 nous a déjà donné une agglutination dans une solution de chlorure de sodium (p. 96, 1°).

*d*) Quelques jours après, ce fut avec les tréponèmes de Goull... (malade 69) que nous observâmes une seule petite étoile en 1 h. 45. Cette malade offrait des plaques hypertrophiques vulvaires, dont le début remontait à trois semaines; elle avait reçu, la semaine précédente, deux injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Trois jours auparavant, cette même malade 69 avait déjà vu ses tréponèmes s'agglutiner fortement dans son propre sérum; et celui-ci, à plusieurs reprises, s'était toujours montré très agglutinant pour des tréponèmes d'autre origine (tableau A, p. 178, n° 16).

*e*) Une fois encore, les tréponèmes de Mang... (malade n° 63) agglutinèrent très faiblement dans le sérum de Lef...; il se produisit de rares petites étoiles en 1 h. 10.

Cette malade 63 portait depuis deux mois des plaques hypertrophiques vulvaires; ses tréponèmes agglutinèrent ce même jour, très fortement, en 1 h. 5, dans son propre sérum et, à d'autres essais, le sérum de cette malade fut trouvé très agglutinant vis-à-vis des tréponèmes prélevés sur d'autres sujets.

*f*) Enfin, ce sérum nous a donné, une dernière fois, l'occasion d'observer des agglutinats. Il s'agissait, ce jour-là, des tréponèmes de Sil..., malade 307.

Celle-ci n'avait qu'une seule plaque hypertrophique, sur une grande lèvre, qui datait de quinze jours; elle n'avait reçu aucun traitement.

Les préparations furent faites à 3 h. 55. Dix minutes après, les tréponèmes étaient très nombreux, mobiles et isolés. Mais à 5 heures on pouvait voir de nombreuses petites étoiles libres; à 6 h. 40, elles étaient devenues très rares, au point que, dans une lame, nous n'en pûmes retrouver qu'une seule.

Par ailleurs, les tréponèmes de cette malade, en face d'un sérum syphilitique, s'étaient agglutinés déjà nettement en quarante minutes, ce même jour, et de façon intense en 2 h. 40.

2° Trill..., eczéma des avant-bras (malade 214; tableau C, p. 200, n° 13).

Cette femme présente, une seule fois, entre 5 essais à jours différents, une agglutination nette avec les tréponèmes de la malade Jac..., n° 61. La syphilis de cette dernière est très active, elle consiste en syphilides papuleuses vulvaires, en syphilides séborrhéiques sur le tronc, en iritis; le tout remonte à un mois; elle vient de recevoir quatre injections de cyanure de mercure.

Sur l'une des quatre préparations, faites simultanément, nous voyons une petite étoile en 1 h. 50; sur une seconde, deux agglutinats en deux heures.

Ces derniers se rencontrent en un point de la préparation où des hématies sont accumulées.

Mis en présence de sérums syphilitiques, les tréponèmes de cette malade 61 montrèrent une tendance plus marquée et plus rapide à l'agglutination. Fait intéressant : ils se sont agglutinés à une deuxième reprise dans le sérum d'un autre sujet non syphilitique (voir l'observation suivante). Quant à son sérum, il fut toujours très agglutinant pour les tréponèmes d'autres malades (tableau A, p. 186, n° 18).

3° Chat..., malade 215 (tableau C, p. 202, n° 14), présente de la vaginite et de l'urétrite blennorragiques.

*a*) Dans une préparation faite avec son sérum et les tréponèmes de la même malade que précédemment (Jac..., malade 61), nous observons, 1 h. 20 après le contact, une seule étoile parmi des tréponèmes innombrables et isolés. Mais, en 2 h. 40, les agglutinats sont devenus plus nombreux et surtout plus volumineux; à ce même moment, on assiste à la formation, dans une des lames, de petites étoiles éphémères. A côté de celles-ci, des étoiles permanentes apparaissent, deviennent nombreuses quand on examine la lame une heure plus tard; on les retrouve en voie de dégénérescence, le lendemain.

*b*) Cette même malade 215, non syphilitique, a été, une deuxième fois, l'occasion d'observer des agglutinats. C'était avec les tréponèmes de Rich..., malade 38, atteinte, depuis quinze jours, de plaques vulvaires confluentes.

Les tréponèmes étaient extrêmement nombreux dans les préparations ; il se fit une agglutination d'abord assez forte en 1 h. 35 ; puis, un certain nombre des étoiles disparurent, une seule put encore être observée après huit heures de contact.

Les autres lames de la série examinée le même jour, montées en sérums syphilitiques, eurent une agglutination beaucoup plus rapide et surtout plus intense.

Nous avons déjà vu (p. 97, 3°) que les tréponèmes de cette malade 38 s'étaient, le lendemain, spontanément agglutinés dans une solution de NaCl physiologique.

4° Mich..., malade 202, lupus de la jambe (tableau C, p. 200, n° 2).

Le fournisseur de tréponèmes fut, dans ce cas, Lev..., malade 13 (plaques hypertrophiques vulvaires, syphilis de trois mois, 9 piqûres d'huile grise et 3 de cyanure récentes).

Les tréponèmes étaient très nombreux dans les préparations ; et, en 2 h. 45, nous vîmes d'assez nombreux agglutinats mobiles, là seulement où les hématies étaient abondantes.

Dans la même série, le même jour, des sérums syphilitiques agglutinent les tréponèmes de cette malade 13, déjà fortement en moins d'une heure pour les uns, de deux heures pour d'autres, c'est-à-dire d'une façon beaucoup plus intense. Le propre sérum de cette femme agglutinait fortement ses tréponèmes en 55 minutes.

5° Gom..., paralysie infantile, malade 220 (tableau C, p. 202, n° 19).

Une seule fois, parmi cinq essais différents et malgré le nombre toujours extrêmement élevé de tréponèmes dans les préparations, nous avons observé, en 1 h. 33, quelques petites étoiles, en un endroit d'une préparation où les

hématies étaient tassées les unes contre les autres; partout ailleurs ils demeurèrent isolés. Revue 2 h. 30 après le contact, au même endroit repéré, cette lame ne présentait plus qu'un seul amas de tréponèmes, dont il était difficile d'affirmer s'il s'agissait d'un agglomérat ou d'un véritable agglutinat.

Les tréponèmes provenaient, dans ce cas, comme les jours précédents, de Jam..., malade 77, dont les plaques hypertrophiques vulvaires remontaient à un mois et qui n'avait encore reçu aucun traitement.

Les autres lames de cette série, en sérums syphilitiques, présentaient une agglutination beaucoup plus marquée et rapide.

§ 4. — **Sérums chauffés.** — Nous ne dirons rien de ce petit groupe de recherches. Cinq fois, des sérums de sujets non syphilitiques ont été portés à 56-58°, pendant une demi-heure. Ils se sont exactement comportés, vis-à-vis des tréponèmes, comme les mêmes sérums non chauffés et gardés comme témoins : il n'y eut pas agglutination.

§ 5. — **Conclusions.** — Ainsi, 150 essais ont été faits avec le sérum de sujets indemnes de syphilis. Presque tous ont été des plus favorables à l'observation : les tréponèmes de ces préparations étaient le plus souvent extrêmement abondants.

Le sérum non syphilitique constitue un milieu où les tréponèmes conservent le mieux leurs caractères ; la durée de leur vie y atteint son maximum, en général plus de huit heures et souvent jusqu'à vingt-quatre heures.

Sur ce nombre déjà élevé d'examens, nous avons onze fois observé des agglutinations.

Celles-ci apparaissent en général 1 heure à 1 h. 45 après le contact, mais le plus grand nombre d'entre elles ne persistent pas ; nous avons, à maintes reprises, constaté l'existence de ces étoiles éphémères.

La critique de ces dernières observations, rapportées en détail, sera faite au moment où nous réunirons tous les faits analogues pour décrire et interpréter le phénomène de l'auto-agglutination (chapitre VIII).

### C. — **Sérosités humaines non syphilitiques.**

Nous n'en avons fait que de rares examens (tableau C, p. 204).

Trois *liquides céphalo-rachidiens*, provenant de : nymphomanie, névrite sciatique, hémorragie cérébrale, n'ont paru exercer, dans les conditions habituelles, aucune action apparente sur les tréponèmes. Une seule fois, ils ont paru plus gros, plus réfringents, et leur mobilité s'est altérée en 35 minutes.

Dans la sérosité, aspirée à la pipette, de volumineuses bulles d'*un eczéma*

aigu, les tréponèmes, innombrables, sont restés isolés ; en se déposant le lendemain, ils formèrent des jonchets irréguliers ne rappelant en rien la disposition stellaire caractéristique.

La sérosité recueillie par centrifugation du *pus* d'une adénite aiguë à gonocoques s'est aussi montrée sans influence.

### D. — **Sérums animaux.**

Le sérum de *chien* ne paraît pas constituer un milieu favorable pour le tréponème ; dans les rares préparations que nous en avons faites, celui-ci, d'abord net et bien mobile, est rapidement mort et dégénéré, de telle sorte qu'en deux heures environ on ne trouve plus qu'un nombre restreint de microbes, granuleux, immobiles, déroulés et déposés au fond de la nappe liquide.

Le sérum de *lapin* ne convient guère mieux, au moins en ce qu'il ressort de nos quelques constatations ; les tréponèmes, d'abord nets et mobiles, deviennent, à peu près dans le même délai, turgescents, déroulés et immobiles.

Le sérum de *cobaye* est certainement moins défavorable ; les tréponèmes y sont un peu plus gros, mais bien mobiles, ils paraissent vivre un peu plus de deux heures.

### E. — **Frottis dans la sérosité des lésions elles-mêmes.**

Nous savons que c'est dans la sérosité même de la lésion où l'on a prélevé les tréponèmes que Landsteiner et Mucha ont observé, les premiers, leur agglutination.

Or cette auto-agglutination ne nous a pas paru très fréquente, au moins dans les conditions où nous nous sommes placé. Nous avons, 15 fois, après prélèvement d'une série de fragments leucocytiques, excorié un peu plus la surface de la plaque jusqu'à obtenir un suintement sanguin, léger et en nappe. Ce sang était enlevé avec un peu d'ouate et on attendait que de fines gouttelettes de sérosité perlassent, pour les recueillir avec le moins d'éléments figurés possible. Elle était ensuite mise directement entre lame et lamelle.

Dans ces conditions, nous n'avons pas toujours observé d'agglutinats, malgré que, sur toutes les lames, les tréponèmes fussent extrêmement nombreux. Sur ces 15 essais, 5 fois l'auto-agglutination se produisit.

Les tréponèmes, ainsi examinés, sont très fins, pâles et à peine visibles, mais leurs mouvements sont actifs et persistent tels pendant longtemps, à condition que la préparation soit parfaitement protégée contre la dessiccation.

L'agglutination peut être rapide, nous l'avons vu déjà assez forte en 55 minutes, dans un cas ; mais il nous a paru qu'elle était en général plutôt lente, c'est en 3 heures à 3 h. 30 qu'elle se dessine nettement; et encore ne s'agit-il, le plus souvent, que de petites étoiles de 5 à 10 branches; une seule fois, nous avons vu des étoiles volumineuses de plus de 30 rayons.

Il existe des rapports extrêmement intéressants entre ces agglutinations spontanées et celles que l'on peut observer en milieux syphilitiques ou non. Nous coordonnerons ces résultats dans un chapitre prochain (chapitre VIII) réservé à l'auto-agglutination.

## CHAPITRE VII

## ACTION DE DIVERS SÉRUMS SUCCESSIFS SUR LES TRÉPONÈMES

### A. — Dispositif des expériences.

§ 1. — **Technique.** — Nous pouvons encore mettre en évidence la spécificité de la réaction par les expériences suivantes :

Des fragments de tissus syphilitiques sont prélevés en série chez une malade dont on connaît, par avance, la richesse des lésions en tréponèmes.

Tous ces fragments sont déposés sur des lames différentes, mais qui, toutes, ont reçu à l'avance une goutte d'un même sérum (sérum physiologique par exemple). Toutes ces préparations sont recouvertes de lamelles, mais non lutées. L'expérience, pour être typique, doit comporter au moins trois ou quatre lames.

Prenons comme exemple de la description le cas où le milieu initial choisi ne possède naturellement aucun pouvoir agglutinant : le sérum artificiel.

Une ou deux, au moins, de ces lames serviront de témoins ; elles ne subiront aucune manipulation ultérieure. Les autres sont examinées une première fois, de 10 minutes à 1 heure après le contact ; on s'assure que les tréponèmes se trouvent dans les mêmes conditions que dans les lames témoins, qu'ils sont aussi nombreux, mobiles et isolés.

A ce moment, on ajoute, à chacune de ces lames, un nouveau sérum entre lame et lamelle. Pour ce faire, on peut choisir l'un des deux dispositifs suivants :

Une goutte du nouveau sérum est placée, à l'aide d'une pipette fine, sur un des côtés de la lamelle ; elle pénètre aussitôt dans le liquide de la préparation et diffuse assez lentement ; il faut environ une ou deux minutes, parfois plus, pour que des courants apparaissent au centre de la préparation. La goutte

ainsi ajoutée doit toujours être de volume réduit, car le liquide soulèverait la lamelle et rendrait beaucoup trop délicat l'examen de la préparation, tant par l'épaisseur de la nappe liquide que par l'impossibilité de mettre au point sans provoquer des courants violents.

Ce dispositif ne convient donc que si l'on désire obtenir des effets très lents, portant sur plusieurs heures; on conçoit en effet que la masse du nouveau sérum ainsi ajouté se trouve considérablement diluée dans le milieu initial et son action très atténuée.

Aussi, le plus souvent, en même temps que nous déposions une goutte du second sérum sur un des côtés de la préparation, nous faisions une aspiration, plus ou moins violente et prolongée, sur le côté opposé, avec de petits carrés de papier-filtre. Dans ces conditions, il est impossible de graduer approximativement la quantité du deuxième sérum que l'on ajoute. Il nous est arrivé de laver ainsi la préparation par un volume de sérum 5 ou 6 fois plus grand que celui que l'on avait mis au début entre lame et lamelle.

On peut compter ainsi, sans rien d'absolu d'ailleurs, remplacer, à peu près complètement, le premier milieu par un nouveau.

§ 2. — **Insuccès.** — Ces « permutations » de sérums ne peuvent être essayées que lorsque les fragments sont très riches en tréponèmes. Dès que l'on ajoute une goutte, si petite soit-elle, à la préparation, les courants qui s'établissent dans le liquide entraînent tous les tréponèmes qui se trouvaient autour du fragment et les disséminent; ils sont alors trop peu denses pour prêter à agglutination.

Il faut donc, à nouveau, attendre qu'un nombre suffisant de tréponèmes aient fait issue hors du fragment ainsi lavé, et qu'ils aient remplacé les premiers.

On échoue fort souvent et, 18 fois sur 42, les séries que nous avions préparées se sont trouvées inutilisables. Les fragments syphilitiques ne sont pas toujours très riches en parasites; ils peuvent pour ainsi dire s'épuiser dans le premier milieu et ne plus donner, dans le second, qu'un nombre par trop restreint de parasites.

### B. — **Résultats.**

Ces expériences donnent, quand elles réussissent, des résultats très démonstratifs.

§ 1. — **Le milieu initial est un sérum humain non syphilitique.** — Nous pouvons donner les résultats de six séries différentes d'essais.

A un premier examen, de 10 minutes à une heure après, les tréponèmes étaient, dans toutes les lames, très nombreux, bien mobiles et isolés.

On faisait alors parvenir, dans une ou deux de ces lames, une gouttelette de sérum physiologique.

Dans une ou plusieurs des autres lames, on ajoutait de la même façon un ou plusieurs sérums de sujets syphilitiques. Deux lames étaient conservées à titre de témoins.

Les résultats ont toujours été concordants. Tandis que dans les préparations témoins ou en sel physiologique, les tréponèmes étaient nombreux et demeuraient isolés, ceux des lames qui secondairement avaient été mises en milieu syphilitique, présentaient des agglutinats absolument comparables en nombre et en volume aux agglutinats qu'ils formaient dans le même sérum syphilitique, sans aucune manipulation.

Nous pouvons représenter, par le tableau suivant, les résultats de toutes ces expériences, qui ont porté sur dix-huit lames :

| MILIEU INITIAL | 1er EXAMEN | SÉRUM AJOUTÉ | EXAMENS SUIVANTS | NOMBRE DE CAS |
|---|---|---|---|---|
| Sérum non syphilitique. | — | NaCl. | — | 3 cas. |
| | | » | — | 7 cas. |
| | | Syph. | + | 8 cas. |

— : Pas d'agglutination.
+ : Agglutination.

Dans un essai, nous avons mis les fragments dans une goutte de sérum de cobaye, puis fait les permutations habituelles; il n'y eut rien que de conforme aux résultats précédents.

§ 2. — **Le milieu initial est un sérum artificiel physiologique.** — Nous avons fait 14 séries d'expériences, en substituant à une solution physiologique de chlorure de sodium des sérums syphilitiques et non syphilitiques.

Il est à remarquer que, d'une façon générale, ces manipulations sont un peu plus délicates que celles de la série précédente. Souvent, en effet, lorsque les fragments ont séjourné plus de 10 à 20 minutes dans le sérum physiologique, on ne trouve plus qu'un nombre restreint de tréponèmes après la permutation. Nous ignorons si ce fait est dû à la destruction des microbes par le chlorure de sodium, ou bien si ceux-ci sont retenus à l'intérieur du fragment, par une sorte de fixation ou d'absorption du sel.

En ne tenant pas compte des expériences où le nombre des tréponèmes

s'est trouvé par trop réduit pour qu'on puisse juger d'une agglutination, nous avons obtenu les résultats que nous condensons dans le tableau suivant :

| MILIEU INITIAL | 1er EXAMEN | SÉRUM AJOUTÉ | EXAMENS SUIVANTS | NOMBRE DE CAS |
|---|---|---|---|---|
| NaCl 7,5 p. 1000. | — | Non syph. | — | 5 cas. |
| | | » | — | 10 cas. |
| | | Syph. | + | 20 cas. |
| | | | — | 1 cas. |

Dans un cas seulement, il ne s'est donc pas fait d'agglutination dans un sérum syphilitique, tandis que nous n'avons décelé d'agglutinats dans aucune des quinze lames en milieu indifférent.

Nous avons fait deux séries d'expériences avec le citrate de sonde en solution à 5 p. 1000; les résultats, portant sur 5 sérums, ont été conformes à ceux du tableau précédent.

§ 3. — **Le milieu initial est un sérum syphilitique.** — Nous n'avons tenté de remplacer un sérum syphilitique par un sérum indifférent que deux fois.

A un premier essai, nous n'avions ajouté que fort peu (environ 1/3 du milieu initial) de sérum provenant d'un sujet indemne. Nous eûmes une agglutination moyenne.

A un deuxième essai, nous fîmes un véritable lavage de la lame avec plusieurs gouttes de sérum non syphilitique. Malheureusement, après ce traitement énergique, les tréponèmes furent beaucoup trop rares pour que l'on pût attendre d'eux quelque agglutination.

§ 4. — **Conclusions.** — Ces expériences nous paraissent apporter un argument précieux en faveur de la spécificité de la réaction.

A de multiples reprises, nous constatons qu'en milieu non syphilitique le tréponème reste isolé ; du fait seul que l'on ajoute un sérum syphilitique il s'agglutine, et seulement dans les lames où cette permutation a été effectuée. Il semble donc bien que cette réaction soit uniquement sous la dépendance des anticorps contenus dans le sérum syphilitique, des agglutinines, et que ces agglutinines n'existent pas normalement dans les sérums non syphilitiques.

## CHAPITRE VIII

## AUTO-AGGLUTINATION DES TRÉPONÈMES

### A. — Conditions dans lesquelles se produit l'auto-agglutination.

Nous avons passé en revue, au cours du chapitre VI, les différents cas où l'on peut observer des « auto-agglutinations ». Pour la clarté de l'exposition, nous les rappelons brièvement (paragraphes du chapitre VI ; tableau I, p. 111).

§ 1. — **Agglutination dans la sérosité des lésions syphilitiques.** — Les tréponèmes peuvent s'agglutiner dans la sérosité même qui leur sert de véhicule (voir colonne V du tableau I, et sous-titre E du chapitre VI). Nous n'avons vu ce phénomène que cinq fois, chez les malades 61, 77 et 38 (trois fois chez cette dernière), c'est-à-dire dans environ 30 p. 100 des cas. Cette agglutination est quelquefois assez intense et rapide. C'est donc qu'avec la sérosité de la plaque on entraîne des agglutinines qui provoquent la formation d'amas stellaires.

Une petite expérience, que nous avons maintes fois répétée au cours de nos essais et que nous avons isolée deux fois, à propos de la malade 38, prouve nettement le rôle de la sérosité dans cette auto-agglutination.

La surface d'une plaque hypertrophique ne subit pas le nettoyage habituel. On prélève un minime fragment de la surface putrilagineuse qui la recouvre ; les tréponèmes y sont rares, mais mobiles et isolés ; ils restent tels pendant plusieurs heures.

Au même endroit, nous faisons un deuxième prélèvement, qui intéresse maintenant la couche adhérente et solide de l'exsudat puriforme (celle que nous recommandons pour les essais) ; les tréponèmes y sont nombreux, mobiles et isolés ; ils le sont encore trois heures après.

Toujours au même endroit, on gratte, on excorie la surface de la plaque et un peu de sang apparaît. Une troisième préparation montre que les tréponèmes sont nombreux, encore que masqués par les hématies ; et l'on peut voir quelques petites étoiles, tardives.

## TABLEAU I

### Récapitulatif des cas d' « auto-agglutination ».

| NUMERO du fournisseur de tréponèmes | SES ACCIDENTS SYPHILITIQUES | DATE du début des accidents | TRAITEMENT SUIVI | AGGLUTINATION dans la sérosité des accidents | AGGLUTINATION dans le propre sérum de la malade | N° du sérum | AGGLUTINATION en sérums non syphilitiques | AGGLUTINATION dans le chlorure de sodium | N° du sérum | AGGLUTINATION en sérums syphilitiques | POUVOIR AGGLUTINANT de leur sérum vis-à-vis d'autres tréponèmes |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 318 | Ad... Syphilides papuleuses vulvaires. | 10 jours | Nul | » | » | 213 | $A_2$ 2h30 (là où il y a des hématies) | $A_2$ 1h20 ; $A_1$ 3h5 | 40<br>61,66 | S. 1re : $A_3$ 50m<br>S. 2e : $A_2$ 55m | » |
| 61 | Jac. Syphilides papuleuses vulvaires Syphil. séborrhéiques. Iritis léger. | 1 mois | 3 injections de cyanure de Hg récentes. | $A_0$ 52m; $A_2$ 3 h ; 0 | $A_1$ 2h40 | 215<br>214 | $A_1$ 1h20 ; $A_3$ 1h40 $A_3$ 24h<br>$A_1$ 1h50 et 8 j. là où il y a hématies | $A_0$ 40m, 2h20 | 22<br>12,37 | S. 1re : $A_1$ 1h50<br>S. 2re : $A_2$ 45m, $A_3$ 2h40 | Très agglutinant dans 8 séries $A_1$ 25-40m; $A_4$ 1h-2h |
| 13 | Lev... Plaques hypertroph. vulvaires Roséole. | Syph. de 3 mois | 9 inject. d'huile grise.<br>3 — de cyanure de Hg récentes. | $A_0$ 1h20 le 13 mars | $A_3$ 55m le 12 mars<br>$A_0$ aux séries voisines | 202 | $A_0$ 5m ; $A_1$ 2h45 là où il y a des hématies le 12 mars<br>$A_0$ aux séries voisines | $A_0$ 3h<br>$A_0$ aux séries voisines | 22<br>12<br>17,19<br>20 | S. 1re : $A_3$ 50m<br>S. 2e : $A_4$ 45m<br>S. 2re : $A_1$ 20m<br>S. 2re latente : $A_3$ 2h<br>$A_1$-$A_3$ aux séries vois. | »<br>$A_1$-$A_2$ aux séries voisines |
| 66 | Coff... Plaques hypertr. vulvaires. | 3 semaines | Nul | » | $A_4$ 1h45 | 213 | $A_0$ 20m ; $A_2$ 3h30 (trép innombrables) | $A_3$ 1h30 là où il y a hématies (le lendemain) | 64<br>61,63 | S. 1re : $A_2$ 4h<br>S. 2re : $A_2$ 50m $A_4$ 1h30 (61) | Très agglutinant dans 4 séries $A_3$-$A_4$ 1h |
| 316 | Loff... Plaques hypertr. vulvaires. | 3 semaines | Nul | » | » | 213 | $A_0$ 25m ; $A_1$ 1h25 | $A_0$ 40m | 12<br>61,63 | S. 2re : $A_1$ 1h05<br>S. 2re : $A_3$-$A_4$ ; 40m 2h | » |
| 307 | Silv... Plaque hypertr. vulvaire. | 2 semaines | Nul | » | » | 213 | $A_0$ 10m ; $A_3$ 1h5 $A_4$ 2h45 | $A_0$ 20m | 13 | S. 2re : $A_1$ 40m $A_3$ 2h40 | » |
| 38 | Rich... Plaques hypertr. vulvaires. | 2 semaines | 2 inject. d'huile grise.<br>1 — de cyanure de Hg récentes. | $A_2$ 1h25 dans les séries précédentes $A_0$ ; sauf 1 fois $A_3$ : 3h15<br>3 séries après : $A_3$ 3h15 | $A_1$ 3h30<br>1 série après $A_0$ sauf $A_1$ 3h45 | 215<br>218 | $A_0$ 35m ; $A_3$ 1h35 $A_1$ 3h30<br>$A_0$ dans les suivants sauf $A_2$ dans 1 lame où hématies | $A_2$ $A_3$ 1h35 là où il y a des hématies<br>$A_0$ aux autres séries | 13 | S. 2re : $A_2$ 1h ; $A_4$ 4h | » |
| 69 | Goull... Plaques hypertr. vulvaires. | 3 semaines | 2 inject. de cyanure de Hg récentes. | » | $A_2$ 1h, $A_3$ 1h45 | 213 | $A_0$ 1h45 1 petite étoile | $A_0$ 2h20 | 68.70 | S. 2re : $A_1$-$A_2$, 2h | $A_3$ 1h15 |
| 63 | Mang... Plaques hypertr. vulvaires. | 2 mois | Nul | » | $A_3$ 1h5 | 213 | $A_1$ 1h10 | $A_0$ 50m | 22 | S. 2re : $A_1$ 1h40 | $A_3$-$A_4$ 30m-2h |
| 77 | Jam... Plaques hypertr. vulvaires. | 1 mois | Nul | $A_2$ 54m | $A_3$ 40m<br>$A_0$ aux autres séries | 220 | $A_2$ 1h32 là où il y a des hématies $A_0$ 2h30<br>$A_0$ aux autres séries | $A_0$ 1h20<br>$A_0$ aux autres séries | | 5 S. 2re : $A_2$ 1h $A_3$ 30m (67)<br>$A_3$-$A_4$ aux autres séries | » |

Enfin, cette minime suffusion sanguine est tamponnée et « in situ » sourdent quelques gouttelettes de sérosité. Recueillies, elles renferment de très nombreux tréponèmes, bien mobiles; mais, déjà en 2 heures, des étoiles se forment, nombreuses et caractéristiques.

Que la sérosité soit agglutinante pour les tréponèmes auxquels elle sert de véhicule, ce fait n'est du reste contesté par personne.

Que cette sérosité soit agglutinante pour les tréponèmes d'autre origine, nous le savons ; il nous suffit de rappeler une expérience (p. 94), où la sérosité d'un chancre agglutina nettement, en 55 minutes, les tréponèmes d'un autre malade.

§ 2. — **Agglutination dans le sérum physiologique.** — Cette agglutination n'est pas fréquente, nous ne l'avons vue se produire que trois fois, chez les malades 318, 66 et 38 (colonne 8 du tableau I; sous-titre A du chapitre VI, pp. 96-97), c'est-à-dire, sur 180 lames, dans 1,7 p. 100 environ.

Une de ces malades, le n° 38, a, nous venons de le voir, agglutiné dans sa propre sérosité.

Chez les malades 318 et 66, l'agglutination dans la sérosité n'a pas été recherchée.

Notons qu'il s'agit, dans ces trois cas, de syphilides actives, en pleine poussée et surtout récentes (10, 15 et 20 jours).

§ 3. — **Agglutination en sérums non syphilitiques.** — C'est cette agglutination que nous avons le plus souvent observée : onze fois. Il ne s'ensuit pas que ce soit la plus courante, car ces examens en sérum non syphilitique ont été plus fréquents que les précédents. Le pourcentage des auto-agglutinations répond à 7,3 p. 100 des préparations montées en sérums non syphilitiques.

Ces agglutinations sont, en général, faibles et tardives (colonne 7 du tableau I ; sous-titre B du chapitre VI ; pp. 99-103).

Les malades qui ont fourni les tréponèmes présentaient des plaques syphilitiques déjà anciennes, de un mois au minimum jusqu'à trois mois.

Plus rarement, l'agglutination est moyenne ou même forte, à peu près dans les mêmes délais. Les tréponèmes provenaient de malades depuis peu en période secondaire.

Nous ferons, de plus, observer que presque toutes les préparations qui montraient des amas stellaires renfermaient des quantités appréciables de sang. C'est au point où sont accumulées les hématies que se forment les agglutinats; il n'en existe pas en dehors de ce territoire.

Enfin, un certain nombre de ces agglutinats sont constitués par des

étoiles éphémères, qui ont disparu aux examens ultérieurs et dont la valeur exacte est à discuter.

### B. — **Rapports entre les différents faits d'auto-agglutination.**

La lecture du tableau I montre mieux qu'une longue description les liens qui unissent les différents faits d'auto-agglutination. Nous avons réuni là *tous* les cas où nous l'avons pu observer.

Il faut d'abord remarquer que les trois cas d'agglutination dans la sérosité même des accidents, les onze cas d'agglutination en sérum non syphilitique, les trois cas d'agglutination en chlorure de sodium sont tous au compte de dix fournisseurs de tréponèmes. C'est donc, souvent les mêmes malades qui donnent l'action d'observer plusieurs fois des auto-agglutinations.

Les tréponèmes de la malade 318 agglutinent en sérum non syphilitique et en chlorure de sodium (les deux autres épreuves dans la sérosité des lésions et dans son propre sérum n'ont pas été faites).

La malade 71 agglutine ses tréponèmes dans sa propre sérosité, dans son sérum sanguin et dans un sérum non syphilitique.

Chez la malade 13 : agglutinations dans son propre sérum et en sérum sain.

Les tréponèmes de la malade 66 s'agglutinent dans son propre sérum, en sérum non syphilitique, en chlorure de sodium.

Ceux de la malade 38 agglutinent en sérosité, en sérum sain, en NaCl comme dans son propre sérum.

L'observation 77 est identique ; les auto-agglutinations se rencontrent en tous milieux, sauf cependant dans le chlorure de sodium.

Des sérums non syphilitiques agglutinent les tréponèmes des malades 69 et 63 ; il en est de même du sérum de ces malades.

On voit donc que presque toutes les fois que les tréponèmes d'une malade présentent une auto-agglutination dans un milieu non syphilitique, il faut s'attendre à avoir, avec la même malade, toute une série de faits analogues.

Toutes ces observations sont en concordance et nous nous pensons en droit de formuler une première conclusion. *Il y a des malades à auto-agglutination*, dont les tréponèmes agglutinent avec facilité, en quelque milieu qu'ils soient placés, à condition, évidemment, que leur vitalité ne soit pas altérée.

### C. — Rapports de l'auto-agglutination avec l'agglutination en sérum syphilitique.

Comparons maintenant l'agglutination des tréponèmes des malades précédentes en milieu sain et en sérum syphilitique, c'est-à-dire encore comparons leur auto-agglutination avec leur agglutination provoquée (colonnes V, VII, VIII, comparées avec la colonne IX du tableau I). On voit aussitôt que ces tréponèmes toutes les fois qu'il y eut auto-agglutination, s'agglutinaient d'une façon beaucoup plus intense et rapide dans des sérums de syphilis secondaire et même primaire.

Ainsi, la malade 318 a des tréponèmes qui s'agglutinent moyennement en 1 h. 20 dans NaCl, en 2 h. 30 dans un sérum sain ; mais l'agglutination est plus forte, déjà en 50 minutes dans un sérum syphilitique. Il en est de même, sans exception, pour toutes les autres malades.

Le parallélisme s'établit encore dans l'intensité des deux réactions. Lorsque l'auto-agglutination est très faible, se réduit même à la constatation de très rares étoiles, l'agglutination provoquée, encore que plus élevée, n'est jamais très intense (observations des malades 63, 69). Comme corollaire, à une auto-agglutination moyenne répond une agglutination provoquée intense et presque toujours, en même temps, accélérée.

*Il existe donc un rapport directement proportionnel entre les agglutinations spontanée et provoquée* des tréponèmes d'une même malade.

### D. — Rapports de l'auto-agglutination avec le pouvoir agglutinant du sérum.

Il est intéressant de savoir si les malades dont les tréponèmes ont donné lieu à des auto-agglutinations ont un sérum très agglutinant ; en d'autres termes si, lorsque la sérosité des accidents est très agglutinante, il en est de même du sérum de ces malades.

Les colonnes V, VII, VIII du tableau I, comparées avec la colonne X, fournissent les éléments de ce parallèle.

Une simple lecture montre que, toutes les fois que ces essais ont pu être pratiqués, le sérum de la malade, dont les tréponèmes s'étaient agglutinés en milieux inactifs, s'est montré très agglutinant pour les tréponèmes prélevés sur d'autres sujets. Des exemples typiques en sont fournis par les cinq femmes chez lesquelles ces recherches ont été faites simultanément.

Nous pouvons donc dire que *le sérum des malades à tréponèmes auto-agglutinants est très agglutinant pour les tréponèmes d'autre provenance*, et encore que le pouvoir agglutinant de la sérosité des accidents tient, en quelque sorte, à celui du sérum.

## E. — Rapports de l'auto-agglutination avec l'agglutination homolatérale.

Nous rappelons que nous désignons sous le nom « d'agglutination homolatérale » celle qui se produit lorsqu'on met des tréponèmes d'une malade en contact avec le sérum de cette même malade (2e partie, chapitre III, pages 86-90).

Nous avons dit que, sur 12 sujets, 9 fois les tréponèmes agglutinaient davantage dans le sérum de la même malade que dans ceux d'autres syphilitiques ; et cela d'autant plus qu'il s'agissait d'une syphilis secondaire récente. Trois fois, cette agglutination homolatérale était, au contraire, plus faible qu'en autres sérums syphilitiques.

Des dix malades chez lesquelles nous avons observé des auto-agglutinations, sept ont été examinées au point de vue spécial de cette agglutination homolatérale. On peut donc comparer leurs modalités (mettre en parallèle les colonnes V, VII, VIII du tableau I avec la colonne VI).

Chaque fois, il y eut une agglutination homolatérale marquée, dans cinq cas, elle fut même intense. Ces observations concernent les malades 61, 13, 66, 38, 69, 63, 77.

Nous savons que quatre de ces malades (nos 61, 66, 69, 63), sont comprises dans le groupe des cas où l'agglutination homolatérale fut plus intense que l'hétérolatérale (chap. III, pp. 86-88).

Par contre, les trois autres malades sont justement celles dont le sérum fut beaucoup moins agglutinant que d'autres pour leurs propres tréponèmes.

Il y aurait là de quoi surprendre si l'on n'entrait point dans le détail de ces trois observations.

La malade 13 (page 89) agglutine mal ou pas ses propres tréponèmes, sauf une fois où elle donne de forts amas en 55 minutes. C'est justement ce même jour que ses tréponèmes agglutinent en sérum non syphilitique. Aux nombreux autres essais qui ont été faits avec cette femme, ses tréponèmes agglutinent bien en sérum syphilitique, mais non dans son propre sérum ou en milieu sain.

Les tréponèmes de la malade 38 (page 89) sont essayés trois fois dans son propre sérum ; une fois, le 21 avril, il ne se fait pas d'agglutinats, ce jour-là les résultats sont parfaits pour toutes les préparations de la même série, il ne se forme d'amas stellaires qu'en sérum syphilitique. Par contre, à deux reprises, les 19 et 26 avril, avant et après l'essai précédent, on constate une légère et lente

agglutination homolatérale. Ces jours-là, précisément, il se fait des auto-agglutinations, la première fois en NaCl et sérum non syphilitique, la seconde en sérum non syphilitique.

Enfin, la malade 77 n'agglutine pas, à cinq essais différents, ses propres tréponèmes; un seul jour cependant elle donne de forts amas en 40 minutes, en même temps elle donne une agglutination nette dans un sérum non syphilitique.

Tous ces faits sont très probants; ils nous paraissent d'une grande rigueur. Il ressort de leur analyse que, s'il y a auto-agglutination, le sérum de la malade est, ce même jour, très agglutinant pour ses propres tréponèmes; s'il n'y a pas d'agglutination homolatérale, il ne se fait pas, dans la même série d'essais, d'auto-agglutination.

Il y a, avons-nous dit (p. 113), des malades à auto-agglutinations. Il s'agit de syphilis actives, à anticorps puissants. Ces anticorps se retrouvent et dans le sérum de la malade et dans la sérosité des lésions (qui n'est que fonction de ce dernier). Au sérum, ils communiquent un pouvoir agglutinant élevé (§ D); dans la sérosité ils favorisent l'auto-agglutination (§§ B, C, D). Et si ces sérums et sérosité sont réunis, les effets n'en peuvent être qu'augmentés, l'agglutination homolatérale ne peut être que très active (§ F).

## F. — Rapports de l'auto-agglutination avec les manifestations cliniques.

Toutes les malades dont les tréponèmes se sont agglutinés en milieux non syphilitiques répondent à la même description clinique. Elles présentent toutes des accidents secondaires sérieux : syphilides papuleuses et surtout hypertrophiques, de date récente, habituellement de deux semaines.

L'auto-agglutination appartient aux syphilis en pleine activité, au moment d'une poussée d'accidents secondaires. Le chancre, les plaques érosives d'une part, les lésions secondaires, âgées et sans tendance spontanée à la guérison d'autre part, ne donnent pas d'auto-agglutination.

Celle-ci apparaît donc au moment où la syphilis se comporte comme une maladie infectieuse générale, d'allure au moins subaiguë sinon aiguë; elle est donc contemporaine de la septicémie syphilitique à son acmé.

C'est à ce moment, nous le savons, que les agglutinines se retrouvent, avec leur maximum dans le sang.

On voit encore que l'auto-agglutination peut acquérir, à l'instar de l'agglutination homolatérale, quelque valeur pronostique.

### G. — **Mécanisme de l'auto-agglutination.**

Nous avons établi dans le paragraphe précédent que :

D'une part, les différentes modalités d'auto-agglutination, en sérum physiologique, en sérum non syphilitique, dans la sérosité des lésions syphilitiques, étaient en rapports directs de fréquence et d'intensité, les unes avec les autres.

D'autre part, ces différentes modalités d'auto-agglutination étaient en rapports directs de fréquence et d'intensité avec celles de l'agglutination provoquée (tréponèmes de même origine dans divers sérums ; sérums de même origine contre les tréponèmes divers).

Enfin, ces mêmes rapports existaient entre le degré de toutes ces agglutinations (spontanées ou provoquées) et l'allure clinique de la syphilis.

Et cependant, bien que ce rapport soit toujours resté constant, dans toutes les propositions, aucun des facteurs n'est, en apparence, resté commun à toutes.

Un élément, pourtant, à y regarder de plus près, persiste intégralement dans toutes les réactions, assurant justement la concordance de tous ces rapports.

Partout, quelque essai que l'on fasse, intervient en effet dans la réaction le sérum de la malade chez laquelle on prélève les tréponèmes. Tantôt, c'est le sérum sanguin (agglutination homolatérale) ; tantôt, c'est la sérosité que l'on entraîne, au niveau de la lésion, en même temps que le tréponème, et qui provoque son auto-agglutination. Cette sérosité n'est autre que du sérum, elle contient comme lui des agglutinines ; rappelons-nous l'agglutination rapide et marquée que la sérosité d'un chancre a provoquée sur des tréponèmes étrangers ; rappelons-nous encore le parallélisme étroit de l'auto-agglutination et de l'agglutination homolatérale.

Cette sérosité peut, à elle seule, suffire à la réaction (cas de l'auto-agglutination dans la sérosité des accidents) ; mais elle conserve encore son pouvoir agglutinant, alors qu'elle est diluée dans un excipient plus ou moins abondant (auto-agglutination dans le sérum physiologique, dans les sérums non syphilitiques). Partout où elle se retrouve, elle exerce son action.

Nous n'en donnerons qu'une preuve. Si l'on observe des agglutinats dans une préparation en sérum physiologique ou non syphilitique, c'est presque toujours uniquement au point où des hématies sont accumulées. Nous l'avons vu bien souvent et dit à plusieurs reprises. La présence de ces hématies prouve qu'il y eut suffusion sanguine au moment du pré-

lèvement des tréponèmes, et, qu'avec le sang, un peu de sérum, de la sérosité, avait été placé dans la préparation. Partout où elle existait, il s'était formé des étoiles ; partout où elle n'avait point diffusé, les tréponèmes restaient isolés.

Un autre argument, en faveur de ce rôle de la sérosité, est le suivant.

Si la sérosité des accidents est bien la cause de l'auto-agglutination, celle-ci doit être d'autant plus intense que la sérosité est abondante ou pure, non diluée.

C'est bien ce que nous montre l'observation, puisque l'auto-agglutination en sérosité est toujours plus rapide et plus intense qu'en sérum physiologique ou non syphilitique.

Nous pouvons donc admettre que *la cause de l'auto-agglutination réside dans la présence de la sérosité prélevée au niveau des lésions syphilitiques*, en même temps que les tréponèmes.

## H. — Caractères différentiels de l'auto-agglutination.

Nous ne ferons que rappeler brièvement ici les caractères qui permettent de différencier l'auto-agglutination provoquée ; nous en avons, en effet, signalé les éléments, chemin faisant.

La disposition, la morphologie des agglutinats, ne présentent rien de spécial. Ils peuvent être nombreux et parfois assez considérables. Cependant, nous n'avons jamais vu d'amas stellaires aussi volumineux, aussi confluents, que dans certains sérums syphilitiques (indice $A_4$, des tableaux) ; tout se borne le plus souvent à quelques agglutinats, faibles ou moyens (indices $A_1$, $A_2$).

Nous avons dit aussi que c'est, uniquement, au cours d'auto-agglutinations, que nous avons assisté à la formation d'étoiles éphémères.

En milieu non syphilitique, les agglutinats sont toujours beaucoup plus lents à apparaître qu'en milieu agglutinant. Le retard est en général de trente minutes à une heure et demie.

Nous en signalerons, un seul exemple. La malade 61 présente des accidents extrêmement riches en tréponèmes ; ils sont innombrables dans toutes les préparations. Quatre de ces préparations sont faites avec le sérum de la malade Trill... (n° 214) non syphilitique, deux autres avec le sérum de Clem... (malade 12), syphilis secondaire sérieuse, syphilides lenticulaires disséminées, et les deux dernières avec le sérum de Gil... (malade 37) : roséole au début.

En 1 h. 45, sur les quatre lames en sérum non syphilitique, deux d'entre elles présentent l'une un, l'autre deux agglutinats ; dans les deux autres, les tréponèmes sont isolés, quoique innombrables.

Dans le même délai, les préparations faites avec le sérum de la malade 12, montre de très nombreuses étoiles, qui augmentent encore en 2 h. 45, malgré que les tréponèmes y soient un peu moins abondants. La malade 37 donne d'assez nombreuses étoiles, de dimensions moyennes.

Revues le lendemain, les lames en sérum non syphilitique présentent de nombreuses petites étoiles, mais un grand nombre de tréponèmes restent encore isolés. Les lames en sérums syphilitiques renferment une quantité d'énormes étoiles et c'est tout au plus si l'on peut encore trouver quelques tréponèmes isolés et morts.

Cette différence entre le délai d'apparition des agglutinats en sérums actifs ou non ne constitue qu'une simple règle générale. Le temps d'agglutination dépend de la quantité d'agglutinines et, par conséquent, de sérosité ; plus celle-ci sera abondante, plus rapide sera l'agglutination.

Cependant, avec un peu d'habitude, on arrive à discerner assez facilement les agglutinats spontanés et provoqués ; leur lenteur, leur rareté, leurs faibles dimensions les font reconnaître.

Il s'ensuit que *l'auto-agglutination ne constitue pas, en pratique, une cause d'erreur importante dans la séro-agglutination.*

Outre qu'elle est fort rare (15 lames sur plus de 2.000), *quand on évite, de parti pris, de prélever de la sérosité des lésions*, elle est toujours beaucoup moins intense et rapide ; *le diagnostic entre les agglutinations spontanée et provoquée est presque toujours possible.*

## I. — **Moyens d'éviter l'auto-agglutination.**

Si faible que soit la cause d'erreurs que peut introduire l'auto-agglutination dans la recherche d'une réaction, il importe cependant d'essayer de l'éviter.

Une première précaution, rigoureuse, indispensable, sur laquelle nous avons maintes fois et longuement insisté, consiste à éviter toute sérosité au moment du prélèvement des tréponèmes ; nous avons dit comment nous réalisions, dans la pratique, cette condition.

Mais il peut arriver qu'une malade, favorable jusqu'alors dans les essais précédents, présente un jour, sous des causes ignorées, de l'auto-agglutination de ses tréponèmes. Nous en avons rapporté trois exemples (malades 13, 38, 77, p. 115).

Il faut, pour éviter l'erreur que pourrait provoquer une telle modification brusque, chercher au préalable le pouvoir agglutinant du sérum du sujet pour ses propres tréponèmes ; on éliminera toute malade qui, dans ces conditions, aura donné une agglutination ; cependant, dans la pratique,

si, dans cet essai préliminaire, l'agglutination est faible (très rares étoiles) et lente (deux à trois heures), on peut tenir cette cause d'erreur pour négligeable. Un sérum syphilitique doit, en effet, agglutiner en un délai plus réduit ou de façon beaucoup plus marquée.

Si, malgré toutes les précautions prises, on voit, en un point de la lame, des hématies accumulées, cette préparation sera éliminée. On peut, à la rigueur, en faisant toute réserve, examiner d'autres régions de cette préparation, là où il n'existe point d'hématies. On pourra tirer quelques présomptions de la présence ou non d'agglutinats dans ces nouvelles régions; mais on ne sera jamais en droit d'affirmer que la sérosité entraînée avec le sang n'a point diffusé jusque-là.

En résumé, le seul procédé pratique que nous puissions recommander pour éviter l'auto-agglutination, consiste à éviter avec le plus grand soin, de prélever toute sérosité au niveau des accidents, et, pour ce faire, d'observer rigoureusement toutes les précautions que nous avons indiquées (1re partie, chap. III, pp. 29-39).

## CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE

1° La séro-agglutination présente une évolution parallèle à l'évolution clinique de la syphilis. Faible à la période du chancre et à la période tertiaire, elle présente son acmé au moment des accidents secondaires.

La séro-agglutination reste positive pendant les périodes de latence.

2° Le traitement anti-syphilitique peut faire disparaître la séro-agglutination, mais seulement quand il a été très énergique et prolongé.

3° L'agglutination des tréponèmes par le sérum du sujet qui les a fournis comporte, pour celui-ci, une application pronostique intéressante.

4° Les milieux autres que le sérum provenant de sujets syphilitiques ne provoquent pas de séro-agglutination.

5° L'auto-agglutination en milieu non syphilitique est très rare ; elle est due à la présence de la sérosité des lésions syphilitiques, entraînée avec les tréponèmes dans les préparations.

TROISIÈME PARTIE

# LA SÉRO-AGGLUTINATION DANS LES MALADIES INFECTIEUSES VOISINES DE LA SYPHILIS

Il est intéressant de chercher la confirmation de nos recherches dans les phénomènes analogues que peuvent offrir les maladies infectieuses et notamment les plus proches parentes de la syphilis.

Nous pouvons dès maintenant dire que la similitude est absolue entre ce que nous avons constaté dans la syphilis et ce que de nombreux auteurs ont montré pour les spirilloses et les trypanosomiases.

## CHAPITRE PREMIER

## LA SÉRO-AGGLUTINATION DANS LES INFECTIONS BACTÉRIENNES

Sans vouloir entrer dans le détail, nous voulons cependant montrer que la séro-agglutination dans les infections bactériennes offre certains points intéressants qui trouvent leur application dans la séro-agglutination de la syphilis.

Tous les microbes, en effet, sont loin de se prêter également à l'agglutination.

Seuls ne donnent une réaction très sensible, à un taux élevé, que ceux d'entre eux qui présentent des mouvements propres, actifs, liés à la présence de cils.

Aussi les essais d'agglutination avec les cocci ont-ils pu montrer assez souvent une certaine spécificité d'action des sérums mais jamais l'agglutination ne se fait à un taux très élevé.

Entre autres recherches, celles de Brückner et Cristéanu (1) sur le gonocoque, de Bezançon et Griffon (2), de Neufeld (3), de Tchistovitch (4) sur le pneumocoque, de Weawer (5) sur le streptocoque, de Sicre (6), de Wright, de Nicolle et Comte (7) sur le microcoque de la mélitococcie de Gaehtgens (8) sur le méningocoque, de Teissier et Esmein (9) établissent que les formes microbiennes peuvent s'agglutiner ; mais cette réaction est toujours faible et de plus, pour certaines d'entre elles, non spécifiques.

Par contre, toutes les formes bactériennes allongées, *pourvu qu'elles aient des cils*, agglutinent fortement au contact d'un sérum rigoureusement spécifique.

(1) Bruckner et Cristéanu, *Soc. de Biologie*, 19 mai 1906.
(2) Bezançon et Griffon, *Ann. de l'Institut Pasteur*, v. XIV, 1900.
(3) Neufeld, *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd. XL, 1902, p. 54.
(4) Tchistovitch, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1904, n° 5, pp. 304-322.
(5) Weawer, *J. of Inf. Diseases*, 1904, t. XCI.
(6) Sicre, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1908, v. XXII, n° 7, pp. 616-623.
(7) Nicolle et Comte, *Bull. Soc. Patholog. exotiq.*, t. III, n° 4, p. 214.
(8) Gaehtgens, *Arch. f. Hyg.*, Bd. LXVI, h. 4, pp. 377-383.
(9) Teissier et Esmein, *Soc. de Biol.*, 26 mai 1906.

Nous n'en citerons pour exemple que le groupe des bacilles typiques et paratyphiques, des vibrions cholériques et paracholériques.

Mais si les bacilles sont dépourvus de cils, leur agglutination devient aussitôt faible, elle n'est pas toujours spécifique.

Les cultures homogénéisées de bacilles de Koch [Arloing et Courmont (1) Bezançon et de Serbonnes (2)], les bacilles dysentériques [Dopter (3), Nicolle et Cathoire (4)], de la morve [Nicolle (5)], de la lèpre [Sugaï (6)] n'agglutinent que de façon irrégulière, à un faible degré et souvent aussi avec des sérums non spécifiques.

On le voit, la mobilité du microbe liée à la présence de cils paraît indispensable pour une agglutination sensible et élective.

Dineur (7), Defalle (8) ont déjà montré expérimentalement l'importance de ce fait. Malvoz (9) détruisent les cils du bacille d'Eberth constate que celui-ci ne peut plus dès lors s'agglutiner. Kühnemann (10) admet même que c'est sur les cils que porte directement l'action chimique de l'immun-sérum (action tricholytique).

Nous connaissons la disposition radiaire des agglutinats de tréponèmes et, Hoffmann ayant montré que ceux-ci présentent un ou parfois deux flagelles à une de leurs extrémités, on est en droit d'admettre que c'est par ces flagelles qu'ils se fixent les uns aux autres, tandis que le corps et l'autre extrémité, dépourvus de cils, restent isolés; Herxheimer et Löser (11) avaient déjà émis cette hypothèse. Les trypanosomes nous offriront d'ailleurs un exemple des plus nets du rôle des flagelles dans l'agglutination.

Séro-agglutination de la lèpre. — Nous désirons attirer l'attention sur les recherches spéciales de Sugaï à propos de l'agglutination du bacille de Hansen.

Cet auteur, ne pouvant utiliser de cultures de ce microbe, prélevait un nodule cutané de lèpre tuberculeuse et en faisait une émulsion dans le bouillon ou le sérum physiologique. Les bacilles étaient aussi nombreux que dans les cultures bactériennes.

Il eut ainsi, avec des sérums de lépreux, des réactions positives au 50e et au 100e dans cinq cas de lèpre; une lèpre tubéreuse agglutina même au 500e.

Il est intéressant de voir qu'une technique identique à celle que nous avons suivie pour la syphilis a montré que la lèpre, si voisine de la syphilis à bien des égards, présente comme elle aussi, le phénomène de la séro-agglutination.

(1) Arloing et Courmont, *Congr. de la Tuberculose*, Paris, 1905.
(2) Bezançon et de Serbonnes, *J. de Phys. et de Path. génér.*, t. XI, n° 6, nov. 1909, p. 1079.
(3) Dopter, *les Dysenteries*, Paris.
(4) Nicolle et Cathoire, *Soc. de Biol.*, 27 oct. 1906.
(5) Nicolle, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XX, 1906, n° 9, pp. 698-730.
(6) Sugaï (Osaka), *Dermatol. Zeitschr.*, Bd. XVI, h. 3, pp. 141, 1909.
(7) Dineur, *Ac. de Méd. de Belgique*, 1898, cit. par Defalle.
(8) Defalle, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1902, v. XVI, n° 8, pp. 595-613.
(9) Malvoz, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 août 1899, cit. par Defalle.
(10) Kühnemann, *Centr. f. Bakt. I Abt. Orig.* Bd. LIV, 1910, p. 355.
(11) Herxheimer et Löser, *Münch. med. Wchn.*, 1905, n° 46.

## CHAPITRE II

## SÉRO-AGGLUTINATION DANS LES AUTRES AFFECTIONS MICROBIENNES (1).

Nous rangeons, sous ce titre, les infections dues à des microbes dont la classification n'est pas encore définitive, au moins à certains égards. Dans ce groupe, entrent des maladies dont l'allure clinique et l'agent pathogène présentent de grandes similitudes avec la syphilis.

Ces analogies se poursuivent, nous allons le voir, jusque dans le phénomène de la séro-agglutination.

C'est ce que nous aurons à montrer pour les spirilloses et les trypanosomiases et même pour des organismes relativement supérieurs, tels que les infusoires.

### A. — Spirilloses.

Deux infections dues à des spirilles ont été étudiées au point de vue de la séro-agglutination; ce sont, dans l'ordre chronologique, la spirillose des poules et la fièvre récurrente.

§ 1. **Spirillose des poules.** — Marchoux et Salimbéni (2) décrivent les premiers cette maladie et son agent pathogène : *spirillum gallinarum*. Ils consta-

(1) Nous ne dirons rien de l'agglutination des spores de champignons pathogène par les immun-sérums. Roger (*Soc. de Biol.*, 4 juillet 1896), avait signalé, dès 1896, l'agglutination de l'oïdium albicans, par le sérum d'animaux vaccinés. Contre les recherches expérimentales de Defalle (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1902, v. XVI, n° 10, pp. 756-774), les nombreuses constatations de Widal, Abrami, Joltrain, Brissaud et A. Weill (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1910, v. XXIV, n° 1, pp. 1-33), montrent que les anticorps peuvent donner une agglutination assez élective des spores antigènes, et aussi des spores de mycoses du même groupe [actinomycose par exemple (Rothe, *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1910, n° 1)].

(2) Marchoux et Salimbéni, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XVII, 1903, n° 9, pp. 569-580.

tent la tendance qu'ont les spirilles du sang à former des amas, *in vitro*, peu avant leur mort; ils constatent encore que le sérum des poules immunisées immobilise et agglutine les spirilles du sang d'une poule infectée, l'agglutination était précédée de mouvements convulsifs des microbes.

Levaditi, seul (1) ou en collaboration avec Manouélian (2), distingue deux types d'agglutination. L'auto-agglutination des spirilles peut se faire dans le sang de l'animal directement recueilli et examiné *in vitro*, elle est d'autant plus marquée que l'infection est plus ancienne; elle s'exagère après la crise. Mais, fait intéressant, cette auto-agglutination peut n'être que temporaire et les amas se désagréger spontanément (3). « Au bout de quelques minutes, les spirilles se détachent et redeviennent libres en quatre à trente-cinq minutes, d'autant plus rapidement que l'infection est près de son début. »

En dehors de cette conglomération spontanée, « les spirilles soumis à l'influence d'un sérum d'une poule guérie » (une goutte de sang de poule malade, mélangée à deux gouttes de sérum d'une poule guérie) « forment des amas compacts qui persistent longtemps et apparaissent plus rapidement à 38° ». Ce sont là deux processus différents; l'agglutination peut être spontanée ou provoquée, cette dernière est spécifique.

De plus, aux périodes terminales de la maladie, on peut trouver dans le sang circulant de petits amas spontanés de spirilles; il en est de même chez l'embryon de poulet et dans les essais de cultures (Levaditi) (4) (5). Blaizot (6) montre que ce pouvoir agglutinant est très précoce, il apparaît dès le deuxième jour de l'infection expérimentale; il montre encore que l'agglutination se fait « entre lame et lamelle, en rosaces serrées; le centre de ces rosaces se transforme en un amas de granules, résultant de la désintégration des parasites, tandis que les spirilles de la périphérie s'immobilisent presque complètement ».

Il s'agit, on le voit, d'amas en disposition stellaire tout comme pour le tréponème.

Cette dernière particularité a bien été étudiée par Manteuffel (7). « Si l'on se sert, dit-il, d'un sérum très agglomérant, on voit moins de petits agglomérats en étoiles et plus d'amas gros et arrondis. Du reste, on voit les amas sphériques (kreisrunden Häufschen) se former aux dépens des étoiles au début (anfänglichen Sternen). Ce groupement régulier distingue donc l'agglutination spécifique des amas spontanés que l'on peut observer dans le sang longtemps laissé en observation. »

L'analogie est donc complète entre le *Spirillum gallinarum* et le *Trepo-*

(1) Levaditi, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XVIII, 1904, n° 3, p. 129.

(2) Levaditi et Manouélian, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XX, 1906, n° 7, pp. 593-606, n° 11, p. 937.

(3) Ponselle (*Soc. de Biol.*, t. LXIX, n° 30, p. 307, 29 oct. 1910) a vu que ces amas se désagrégeaient aussitôt que l'on ajoutait au sérum une solution glucosée.

(4) Levaditi, *Soc. de Biol.*, t. IX, n° 14, p. 688, 7 avril 1906.

(5) Nous rappellerons que Levaditi (*Soc. de Biol.*, 28 juil. 1906) a noté la tendance qu'avait le *Spirochæte refringens* à se mettre en pelotons dans les cultures.

(6) Blaizot, *Soc. de Biol.*, t. LXVII, n° 30, p. 447, 30 oct. 1907.

(7) Manteuffel, *Arb. a. d. kais. Gesundheitsamte*, 1908, Bd. XXVIII, h. 1, pp. 172-197.

*nema pallidum* à ce point de vue. Nous retrouvons ici les trois modalités d'agglomération que nous avons décrites dans la syphilis.

L'agglutination provoquée se fait par contact d'un sérum spécifique (Levaditi); elle se caractérise par des formes en rosaces, dit Blaizot; en étoiles, dit Manteuffel.

Mais de plus, le sérum de l'animal infecté contient assez d'agglutinines pour provoquer de l'auto-agglutination.

Enfin, la mort du spirille provoque la formation d'amas atypiques, plus ou moins denses, en « feutrage déchiqueté » (ausgezupften Filzstückchen) suivant la comparaison de Wladimiroff (cité par Manteuffel); n'est-ce point l'agglomérat tel qu'on l'a depuis longtemps décrit et tel que nous l'avons vu, quand les tréponèmes, innombrables, se déposent et s'enchevêtrent au hasard.

§ 2. — **Spirillose des oies.** — Cantacuzène (1) avait, dès 1899, décrit des amas de spirilles dans la rate de l'oie inoculé avec le *Spirillum anserinum* ou *Spirochæte anserina* de Zackaroff.

Gabritchewsky (2) a identifié complètement, au point de vue des réactions humorales sur l'agent pathogène, cette infection avec la spirillose des poules.

§ 3. — **Fièvre récurrente.** — Le *Spirillum Obermeieri* du typhus récurrent donne des agglutinations nettes sous l'action d'un immun-sérum. Cette réaction est du reste utilisée en clinique au moment des accès, elle disparaît pendant l'apyrexie.

Wasilewski (3), qui a étudié de près cette agglutination, croit à sa spécificité et a montré que les éléments figurés du sang n'y prenaient aucune part; c'est là un point intéressant puisque, par ailleurs, Nattan-Larrier (4) a établi l'auto-agglutination des hématies pendant la période des crises.

Uhlenhuth et Haendel (5) ont bien décrit les agglutinats de spirilles: « les Spirochètes forment des amas compacts, souvent en forme d'étoile, avec un peloton au milieu et des rayons en mouvement à la périphérie. Ceux-ci s'immobilisent en un quart d'heure à une demi-heure. »

Ainsi voyons-nous les spirilloses se comporter exactement de la même

(1) Cantacuzène, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XIII, 1899, p. 529.

(2) Gabritchewsky, *Centr. f. Bakt.*, Bd. XXIII, nos 9, 18; XXVI, nos 10, 16, 17; XXVII, no 2.

(3) Wasilewski, *Gazeta lekarska*, 1910, t. XXX, no 11.

(4) Nattan-Larrier, *Bull. Soc. Path. exot.*, t. III, juillet 1910, p. 425.

(5) Uhlenhuth et Haendel, *Arb. a. d. kais. Gesundhts.*, 1907, Bd. XXVI, h. 1, pp. 1-10.

façon que la syphilis. Leurs agents pathogènes montrent la même tendance à la disposition stellaire quand on les met en contact avec un immunsérum. Ces agglutinations provoquées se différencient également, par leur morphologie et leurs conditions d'apparition, des agglutinations spontanées. Le parallèle est complet.

Cette question est d'autant plus intéressante que l'on connaît la parenté étroite de ces spirilles pathogènes avec le tréponème. Borrel, Norris, Pappenheim et Flournoy, Swellengrebel, Schellack, Levaditi, etc., se basant sur la morphologie et le mode de division du tréponème, les rapprochent en effet les uns des autres. Levaditi et Rosenbaum (1) ont vu que spirilles et tréponèmes se rapprochaient encore par l'action de substances toxiques telles que le venin de cobra et la cobra-lécithide.

## B. — **Trypanosomiases.**

Les trypanosomes pathogènes présentent très souvent, eux aussi, les mêmes phénomènes d'agglutination. Les éléments de cette intéressante question sont réunis dans le remarquable ouvrage de Laveran et Mesnil (2) et dans l'article plus récent et très documenté de Manteuffel sur les trypanosomiases (3).

§ 1. **Trypanosomiase humaine. Maladie du sommeil.** — Le nombre de parasites que l'on peut retirer du sang ou du liquide céphalo-rachidien est toujours beaucoup trop restreint pour que l'on puisse s'attendre à voir se former des agglutinats.

Cependant, pour Laveran et Mesnil (p. 344), « ils s'accolent souvent deux par deux en croisant leurs extrémités postérieures ; le croisement se fait sur une longueur plus ou moins grande des parasites ». Ce n'est donc là qu'une agglutination très imparfaite et qui paraît plutôt due à la tendance qu'ont les trypanosomes à se grouper sans ordre, au moment de leur mort.

Nous avons pu voir, sur une planche de L. Martin, annexée à une communication orale (4), une figure d'agglutination très nette dans un sérum infecté. Plusieurs exemplaires de *Trypanosoma gambiense* ovoïdes se tenaient par leurs grosses extrémités, tandis que le reste du corps et les flagelles divergeaient, libres, en rayonnant.

(1) Levaditi et Rosenbaum, *Ann. de l'Inst. Past.*, t. XXII, 1908, n° 4, pp. 323-340.

(2) Laveran et Mesnil, *Trypanosomes et Trypanosomiases*, Paris, 1904, Masson, 408 pages.

(3) Manteuffel, *Arb. a. d. kais. Gesundhts.*, Bd. XXVIII, h. I, 1908, pp. 172-197.

(4) L. Martin, *Conférences dans le service du professeur Debove* (Hôpital Beaujon 13-20 décembre 1910).

Il s'agit, on le voit, d'une disposition en étoile ; mais ce phénomène est très rare dans la maladie du sommeil (1).

§ 2. **Trypanosomiase des rats.** — Cette maladie est extrêmement intéressante pour nous, car son agent pathogène, *Trypanosoma Lewisi*, très étudié, permet une identification presque absolue entre la séro-agglutination de cette trypanosomiase et celle de la syphilis.

Le *Trypanosoma Lewisi* peut donner deux types bien différents d'agglutination.

Dans les cultures, faites suivant la technique plus ou moins modifiée de Nowy et Mac Neal (2), et dans lesquelles ce trypanosome pousse assez facilement, on peut souvent voir des auto-agglutinations (3). Ces agglutinats présentent une disposition stellaire typique ; mais, fait important, constaté par Laveran et Mesnil (p. 77), par Noch et Mayer (cités par Manteuffel), les trypanosomes se tiennent accolés par leurs flagelles tandis que *le corps cellulaire est à l'extérieur de l'amas*, divergent et mobile.

Novy et Mac Neal considèrent « ces rosettes de trypanosomes comme des formes de développement et non d'agglomération ».

Dans le propre sérum de l'animal infecté, qui renferme en général un grand nombre de trypanosomes, on constate très souvent le phénomène de l'agglutination. Mais, et nous allons voir combien sont calqués ces faits sur ceux que nous avons observés dans la syphilis, ces agglutinations sont presque toujours lentes, surtout si l'on étend le sérum infecté d'une quantité égale d'une solution physiologique de chlorure de sodium. « Deux trypanosomes s'accolent par leurs extrémités postérieures, non flagellifères ; le zone de contact est toujours petite... ; d'autres individus viennent se joindre aux deux premiers et il se constitue une *rosace* d'un nombre variable d'éléments, disposés tous avec leur

(1) Peut-être l'auto-agglutination des hématies à laquelle on accorde une haute valeur séméiologique (Todd, Nattan-Larier, *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. III, juillet 1910, p. 438 fait-elle partie du même groupe de réactions, dues à des agglutinines de même ordre.

(2) Novy et Mac Neal, *J. of Inf. Diseases*, t. I, 2 janv. 1904, p. 27.

(3) On sait que les bactéries cultivées « dans du bouillon additionné de sérum agglutinant, donnent ensuite, réensemencées dans du bouillon ordinaire, des cultures qui agglutinent spontanément et cela pendant plusieurs passages ». C'est ce que Nicolle (*Soc. de Biol.*, 12 nov. 1898), auquel nous empruntons ces lignes, a montré pour le bacille d'Eberth et Malvoz (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XV, 25 août 1899) pour la bactéridie charbonneuse.

Le fait que des microbes tels que des trypanosomes peuvent se comporter de même est assez important car, lorsque sera obtenue la culture pure du tréponème, peut-être se passera-t-il un phénomène analogue qui empêchera ces cultures d'être, au moins provisoirement, utilisables pour les recherches de séro-agglutination. On connaît déjà la tendance qu'ont les tréponèmes à se grouper en amas irréguliers dans les essais de cultures largement ensemencées avec des produits syphilitiques riches en sérosité.

extrémité postérieure au centre de l'amas, *les flagelles libres et bien mobiles à la périphérie* » (Laveran et Mesnil, p. 79). « Les trypanosomes qui s'agglomèrent sont aussi mobiles que ceux qui restent isolés (1). »

« Les trypanosomes agglomérés conservent leur mobilité d'habitude assez longtemps; ils peuvent ainsi durer, à la glacière, une semaine, plus longtemps qu'à la température de la chambre » (Manteuffel).

N'est-ce pas l'auto-agglutination que nous avons vue se faire dans la sérosité même de la lésion syphilitique ou dans le sérum de la malade qui avait fourni les tréponèmes (il ne peut être question d'auto-agglutination des tréponèmes contenus dans le sérum; ils y sont exceptionnels).

Dans les mêmes conditions, Laveran et Mesnil, Jürgens, Manteuffel constatent souvent, en goutte pendante, la désagglomération de ces amas dans le sérum de l'animal infecté : « Ce fait ne se produit pas avec tous les sérums, et il se produit d'autant mieux avec un sérum déterminé que la dose employée est plus faible » ; et quelques lignes plus loin, Laveran et Mesnil ajoutent : « L'intensité du phénomène de la désagglomération est en raison inverse de la valeur agglutinante du sérum employé. »

Ce sont donc là des faits identiques à ceux que nous avons décrits sous le nom d'étoiles éphémères. Ces étoiles ne se sont produites qu'en sérum physiologique ou non syphilitique, là justement où « la dose employée est plus faible » en agglutinines entraînées avec la sérosité et le fragment organique.

De plus, le « pouvoir agglutinant des *humeurs* de rats infectés pour leurs propres trypanosomes » (exsudat péritonéal) est très faible, « on n'obtient ainsi que de petites rosaces qui persistent ou non » (p. 85).

Enfin, à la température de 50°, les mouvements se ralentissent rapidement et au bout de cinq minutes on ne voit plus aucun trypanosome mobile (p. 73); et si l'on emploie, pour la réaction, des trypanosomes morts, « les agglomérats n'ont plus le même caractère que nous avons décrit. *Les éléments y sont disposés tout à fait sans ordre* » (p. 84). N'est-ce pas la distinction que nous avons établie, tant dans leur morphologie que dans leurs conditions de formation, entre les « agglomérats » et les « agglutinats » ?

Dans l'immun-sérum provenant d'un animal infecté, l'agglutination est infiniment plus rapide et intense que dans le propre sérum de l'animal infecté.

« Ces phénomènes, disent Laveran et Mesnil, qui se produisent à la longue pour les trypanosomes conservés dans le sang défibriné, se manifestent très rapidement et avec une grande intensité, quand on ajoute au sang défibriné

(1) La figure VIII de l'ouvrage de Laveran et Mesnil (p. 81) représente un exemple typique de ces agglutinats qui, aux corps microbiens près, rappelle exactement un agglutinat de tréponèmes.

ou citraté certains sérums provenant d'une espèce différente de celle qui a fourni les trypanosomes, ou un sérum spécifique de la même espèce animale (cas du *Trypanosoma Lewisi*) (p. 33).

V. Prowazek, Manteuffel retrouvent cette même agglutination provoquée. *Les flagelles sont, ici encore, à la périphérie*, les blépharoplastes au centre.

Ce pouvoir agglutinant appartient aux immun-sérums. « Le sérum de rats neufs n'est pas agglutinant. Ce sérum acquiert, par suite d'inoculations successives de sang à trypanosomes, des propriétés agglutinantes d'autant plus développées que l'immunisation a été poussée plus loin. »

« Cette agglutination est liée intimement à la mobilité vitale des trypanosomes » (Manteuffel). Des parasites morts ne la peuvent donner.

On voit que l'analogie se poursuit de bout en bout entre l'agglutination de la trypanosomiase et celle de la syphilis.

Francis, Novy et Mac Neal, Laveran et Mesnil ont parfaitement vu les « auto-agglutinines » que renferment le sérum et les sérosités des animaux infectés pour leurs propres trypanosomes. Il ne paraît pas en être de même de Manteuffel pour qui « l'agglutination des trypanosomes vivants se fait aussi bien dans des sérums normaux que dans des sérums immunisés » (176). Il faut toujours se rappeler qu'en l'absence de cultures, si l'on emploie des produits organiques parasitifères riches en sérosité (et ici on se sert de sérum pur), ces produits entraînent avec eux des auto-agglutinines et que celles-ci, en quelque milieu qu'on les place ensuite, agissent à elles seules, pour leur propre compte.

§ 3. **Nagana.** — Le « nagana » ou maladie de la mouche tsé-tsé, qui frappe, entre autres, les Équidés et les Bovidés du Zoulouland, du Zambèse, du Transvaal, etc., a également donné matière à une séro-agglutination.

Son agent pathogène, le *Trypanosoma Brucei*, présente de belles auto-agglutinations dans le sang de cheval ou de rats infectés.

« Les trypanosomes se groupent d'une façon très régulière, comme font les trypanosomes de rats; ils s'accolent toujours par leur extrémité postérieure » [Laveran et Mesnil (1)].

Comme pour le *Trypanosoma Lewisi*, comme pour le tréponème, on peut voir des désagglomérations, tandis que l'agglomérat par le sérum d'animaux infectés donne de très belles rosaces (fig. XVI, page 156).

Mais, condition indispensable, ici encore il faut que les trypanosomes soient vivants, « car morts, ils tendent encore à s'agglutiner, mais alors l'agglomération se fait très irrégulièrement » (page 155).

La concordance entre le nagana et la syphilis rappelle celle que nous venons de voir s'établir à propos de la trypanosomiase des rats.

(1) Laveran et Mesnil, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XVI, 1902, n° 1, pp. 1-55; *Trypanosomes et trypanosomiases*, p. 154.

§ 4. **Surra.** — La maladie des Équidés et des Bovidés de l'Inde doit à son agent pathogène le *Trypanosoma Ewansi* de présenter aussi une séro-agglutination.

« Les trypanosomes du surra s'agglutinent dans les mêmes conditions à peu près que ceux du nagana » (Laveran et Mesnil, p. 240), l'agglutination se fait par les extrémités postérieures, les flagelles étant libres et rayonnants à la périphérie.

§ 5. **Mal de Caderas.** — Cette maladie des Équidés de l'Amérique du Sud est due au *Trypanosoma equinum*. Lignières (cité par Laveran et Mesnil) « a obtenu de belles agglutinations des trypanosomes du Caderas avec les sérums normaux de mouton, de porc, de lapin, de cheval, et surtout avec les sérums de bœuf, de mouton, de porc et de chat cadérés ».

§ 6. **Trypanosomiases des oiseaux.** — Novy et Mac Neal (1), de leurs études sur les parasites sanguins des oiseaux, concluent à une division en deux grands types :

L'un comprend des éléments longs et minces qui s'agglutinent en cultures et en sérums, en formant des rosettes où *le flagellum est dirigé à l'extérieur*, ils rapprochent ce type du genre *Spirochæte* ;

L'autre est représenté par des éléments ronds ou en courts bâtonnets qui s'agglutinent, dans les mêmes conditions, *le flagelle étant dirigé en dedans* ; ils les rapprochent, pour ce fait, du genre *Trypanosoma*.

Thiroux (2), au cours de recherches sur le *Trypanosoma Paddæ* de Levaditi, parasite pathogène du calfat (*Padda orysivora*), réalise de très belles agglutinations en rosaces, avec le sérum de cet oiseau légèrement infecté ou immunisé. « Les trypanosomes sont réunis par leurs extrémités postérieures, *les flagelles restant libres et mobiles à la périphérie*. Le sérum des paddas neufs n'est pas agglutinant. » On peut utiliser le sérum d'un animal très infecté, très riche en parasites ou une culture, mais dans cette dernière les rosaces ne sont pas rares.

D'après Darnilewsky (cité par Novy et Mac Neal), le *Trypanosoma avium*, parasite plus rare des oiseaux, pourrait agglutiner, les flagelles tantôt en dedans, tantôt en dehors.

§ 7. **Autres trypanosomiases.** — Les autres trypanosomiases sont encore assez peu connues, tout au moins au point de vue de la séro-agglutination.

Le *Trypanosoma Duttoni*, parasite de la souris au Sénégal, a cependant été étudié par Thiroux (3).

(1) Novy et Mac Neal, *Americ. Med.*, nov. 1904, n° 22, pp. 932-934.
(2) Thiroux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XIX, 1905, n° 2, pp. 65-83.
(3) Thiroux, *Ann. de l'Inst. Past.*, t. XIX, 1905, n° 9, pp. 564-572.

Ce parasite pousse en zooglée, dans le milieu de Mac Neal, et les rosaces ne sont pas rares en cultures; mais, dans ce cas, les flagelles sont toujours situés en dedans. Les essais de séro-agglutination ont été négatifs. Cependant, Tedeschi (1) aurait pu provoquer cette réaction, en constatant toutefois que les agglutinines du *T. Duttoni* sont tardives et n'apparaissent que quand l'infection est en pleine évolution.

Enfin le *Trypanosoma dimorphon*, agent pathogène des chevaux de Gambie, présente souvent *in vitro* des associations de deux individus par accolement latéral.

§ 8. **Conclusions.** — Si nous avons insisté sur les grandes ressemblances de l'agglutination dans les trypanosomiases et dans la syphilis, c'est qu'elles sont un lien de plus dans l'étroite parenté entre ces deux groupes d'affection.

On sait, qu'en face de la théorie dite « bactérienne » qui rapproche les tréponèmes des spirilles, d'autres auteurs rangent le tréponème, auprès des trypanosomes, parmi les protozoaires. Tels sont Minchin (2), Mott (3), Gonder (4), Rosenberger (5), v. Prowazek, Hartmann, Krzycsztalowicz et Siedlicki (*loc. cit.*), etc.

Or l'agglutination des trypanosomes est un fait bien connu. Schaudinn (6) base même sur la disposition des flagelles, en cultures (7), à l'intérieur ou à l'extérieur des amas, une division des trypanosomes, retrouvés, nous l'avons vu, par Novy et Mac Neal chez les oiseaux.

Cette agglutination offre toutes les modalités que nous avons eues à décrire dans la syphilis. Elle apparaît assez tardivement après le début de l'infection; elle peut être, comme dans la syphilis, provoquée ou, en apparence, spontanée. Enfin, toujours comme dans la syphilis, en dehors de l'agglutination stellaire, on peut voir, au moment de leur mort, les trypanosomes, comme les tréponèmes, se grouper en agglomérats irréguliers.

Il suffirait, dans les ouvrages qui traitent de cette question, de remplacer le mot de « trypanosome » par celui de « tréponème », de « trypanosomiase » par celui de « syphilis », les termes des propositions ne perdraient rien de leur valeur.

(1) Tedeschi, *Centr. f. Bakt.*, I Abt. Orig., Bd. LIV, h. 1, p. 1221, 1910.

(2) Minchin, *The Lancet*, 7 sept. 1907, p. 707.

(3) Mott, *The Lancet*, 7 sept. 1907. p. 712; 13 févr. 1909, p. 489.

(4) Gonder, 80 *Versamml. deutsch. Naturforsch. u. Aerzte*, Cologne. Abt. f. Tropenhygiene, 20-26 sept. 1908.

(5) Rosenberger, *New-York Med. Journal*, 1908, t. LXXXVII, p. 391, 29 févr.

(6) Schaudinn, *Arb. a. d. k. Gesundhts.*, t. XX, h. 3, 1904, pp. 387-439.

(7) C. Nicolle et Manceaux (*Ann. de l'Inst. Past.*, t. XXIV, 1910, n° 9, 673) ont vu des rosaces à flagelles intérieurs dans les cultures de *Leishmania tropica*, agent pathogène du bouton d'Orient.

## CHAPITRE III

### AGGLUTINATION D'ORGANISMES SUPÉRIEURS

Il est intéressant de constater que le phénomène de l'agglutination est susceptible de prendre une certaine extension dans la série animale. Des organismes supérieurs, tels que les infusoires, peuvent présenter une séro-agglutination.

Les recherches de Ledoux-Lebard (1) ont montré que des paramécies, *Paramæcium caudatum*, « mises en contact avec du sérum de cobaye, devenaient paresseuses et s'accolaient par leur extrémité postérieure pour former des agglutinations étoilées de trois à quatre individus ou plus, les extrémités antérieures étant libres à la périphérie ». Si on dilue fortement le sérum de cobaye, l'agglutination ne se fait plus.

Röszle (2) a pu obtenir des sérums spécifiques de lapins et de cobayes contre plusieurs échantillons d'infusoires. Ces sérums, mis en contact avec ces infusoires, provoquaient d'abord une stimulation de l'appareil locomoteur pendant plusieurs minutes, puis leur agglutination.

(1) Ledoux-Lebard, *Ann. de l'Inst. Past.*, v. XVI, 1902, n° 7, pp. 510-521.
(2) Röszle, *Arch. f. Hyg.*, Bd. LIV, 1905, rapporté par Manteuffel.

## CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

1° La séro-agglutination est une réaction spécifique qui se rencontre dans de nombreuses infections microbiennes.

2° Elle paraît liée à la mobilité des microbes et à la présence de cils ou de flagelles.

3° Les organismes voisins du tréponème (spirilles, trypanosomes) se rapprochent encore de lui en présentant toutes les modalités de séro-agglutination que nous avons décrites dans la syphilis. L'agglutination provoquée par un immun-sérum est rapide et intense ; l'auto-agglutination, liée à la présence d'agglutinines dans la sérosité qui renferment les parasites, se retrouve dans les deux groupes de maladies.

L'agglomération atypique, liée à la mort des microbes, est à opposer, comme dans la syphilis, à l'agglutination stellaire.

QUATRIÈME PARTIE

# LES ANTICORPS SYPHILITIQUES

## CHAPITRE PREMIER

### INTÉRÊT BIOLOGIQUE DE LA SÉRO-AGGLUTINATION

La séro-agglutination de la syphilis présente encore un intérêt, plus spéculatif peut-être, plus éloigné du malade, au moins en apparence, mais qui n'en est pas moins important.

Les tréponèmes ne s'agglutinent suivant la disposition stellaire caractéristique que lorsqu'ils sont en présence de sérums syphilitiques. C'est dire qu'ils rencontrent dans ces sérums, et seulement là, des substances ou des propriétés, figurées ou solubles, dont ils subissent l'influence et qui provoquent leur agglutination.

La similitude de cette réaction dans les maladies où elle a été le plus étudiée, permet de penser que ces substances ou propriétés méritent dans la syphilis, comme dans la typhoïde par exemple, le nom d'agglutinines. Ce mot n'aurait d'ailleurs qu'une valeur de définition, si l'on ne savait que les agglutinines font partie des anticorps spécifiques opposés par l'organisme à toute infection ou intoxication

Et aussitôt s'accroît l'intérêt biologique de la séro-agglutination de la syphilis.

C'est en effet que cette agglutination constitue la première manifestation connue de ces anticorps. Le procès est définitivement jugé des réactions basées sur la séro-déviation du complément par la réaction de Wassermann, ou sur la séro-précipitation suivant la méthode de Klausner, de Porges, etc. ; on sait que ces réactions mettent en œuvre des lipoïdes, peut-être spéciaux, mais qui n'ont rien à faire avec les véritables anticorps; de même l'extrait de foie syphilitique peut être remplacé par des lipoïdes courants ou des sels biliaires qui n'ont rien de commun avec le véritable antigène syphilitique.

La séro-agglutination s'appuie, au contraire, sur la présence dans l'organisme de substances qui sont liées directement à l'action de l'agent pathogène lui-même et n'appartiennent qu'aux sérums syphilitiques.

Le tréponème se trouve donc en face des effets de la réaction qu'il a provoquée lui-même. Nous n'avons point le droit de prononcer le mot de réaction de défense : mais cette réaction est intimement subordonnée à la présence du microbe et à l'infection de l'organisme, elle agit sur lui de façon élective, elle rentre dans la définition des anticorps.

Or, comme nous le disions, la séro-agglutination des tréponèmes constitue la première manifestation connue de ces anticorps. Nous devons donc, par elle, chercher à nous élever jusqu'à ceux-ci.

On nous excusera de parler d'une question qui appartient exclusivement au biologiste et pour laquelle le médecin est mal préparé. Nous essaierons de ne point perdre de vue les constatations immédiates de la clinique et du laboratoire.

## CHAPITRE II

## LES RÉACTIONS HUMORALES DE LA SYPHILIS

### A. — Action nocive du sérum syphilitique sur le tréponème.

En même temps que nous décrivions l'agglutination stellaire caractéristique, nous avons, maintes fois, parlé de la vitalité des tréponèmes agglutinés ou non, des délais dans lesquels leurs mouvements disparaissent et la dégénérescence granuleuse s'installe.

C'est qu'en effet, à côté de l'agglutination spécifique, le sérum syphilitique exerce une action très nette sur la vitalité du tréponème. Le pouvoir agglutinant se double d'un pouvoir bactéricide sur le parasite.

§ 1. **Mort des tréponèmes en sérum syphilitique.** — Nous avons dit (première partie, chap. II, IV; deuxième partie, chap. VI) quelle différence existait dans la durée de vie des tréponèmes suivant qu'ils étaient placés dans un milieu syphilitique ou non. Nous avons vu que, toutes conditions restant égales, les tréponèmes devenaient presque toujours immobiles en moins de cinq heures dans le sérum spécifique, et rarement avant huit heures dans le sérum d'un sujet indemne de syphilis.

Nous renvoyons, pour le détail, à la lecture des tableaux A et C; toutes réserves étant faites pour l'exception que pourraient constituer quelques cas isolés, placés dans des conditions spéciales.

§ 2. **Syphilis maligne.** — De plus, dans les quelques examens, trop restreints nous devons le dire, de syphilis grave telle que la syphilis maligne précoce, nous avons vu qu'il ne se faisait pas d'agglutination, au moins pendant la période aiguë et au début du traitement. Plus tard, moins graves et énergiquement traitées, ces syphilis malignes pouvaient donner une séro-agglutination positive.

Mais, par contre, si les tréponèmes ne s'étaient pas agglutinés, chez les sept hommes atteints depuis peu, du moins avaient-ils subi la dégénérescence granuleuse dans des délais certainement plus courts qu'il n'était habituel. Elle s'était déjà installée en six heures et moins (tableau A, page 11).

Notre attention n'avait, à ce moment, été encore attirée que vers le pouvoir agglutinant et non bactéricide des sérums, de telle sorte que certains de ces examens n'ont pas porté avant un délai de six heures après la mise en contact des tréponèmes et des sérums, et nous ne pouvons dire si cette dégénérescence granuleuse, qui nous avait frappé, tant elle était intense, ne s'était pas, en réalité, produite plus rapidement.

Cependant, dans trois cas, l'observation a porté, une première fois entre 2 heures et demie et 3 heures après le contact; sur ces trois lames, les tréponèmes étaient presque tous morts ou à peine mobiles, ce qui est fort rare même en sérum syphilitique agglutinant.

On le voit, la syphilis maligne ne provoque pas d'agglutination spécifique, au moins lorsqu'elle est à son début, en pleine poussée et peu ou pas traitée; mais le sérum de tels malades tue plus rapidement les tréponèmes que celui de sujets syphilitiques normalement agglutinant.

§ 3. — **Syphilis grave.** — L'exemple de la syphilis maligne précoce n'est pas un fait isolé. Des syphilis à manifestations étendues et profondes ou graves semblent entraîner la mort des tréponèmes que l'on met en contact avec leur sérum plus rapidement que les formes moyennes de la maladie. Et il est justement à remarquer que, d'une façon générale, les préparations où l'immobilité des tréponèmes fut constatée en deux ou trois heures ne renfermaient que peu ou pas d'agglutinats. Il existe comme une sorte de balancement entre les deux phénomènes; souvent, lorsque l'agglutination est faible, les tréponèmes meurent plus vite et inversement.

Nous avons fait 18 fois cette constatation. Voici les notes résumées qui se rapportent aux plus typiques de ces observations :

Le sérum de la malade 5 (chancres phagédéniques) (tableau A, p. 176, n° 1, tue les tréponèmes, à deux reprises, en 1 heure et 1 h. 20, pas d'agglutinats en ce délai.

Chez le malade 4 (iritis grave et rebelle) (tableau A, p. 182, n° 1) l'agglutination est d'abord forte, puis elle devient faible (l'iritis cède lentement à un traitement énergique); à trois reprises différentes, nous notons les tréponèmes comme peu mobiles ou dégénérés en 35 minutes, 1 h. 35, 3 h. 10.

Brous..., malade 9 (syphilides hypertrophiques vulvaires) (tableau A, p. 182, n° 3), n'agglutine pas en 2 h. 35, mais les tréponèmes mis dans son sérum sont peu mobiles et presque tous morts en 2 heures.

Dans ces quelques cas, l'agglutination a été nulle ou presque; il est vrai que la durée d'examen n'est pas suffisamment prolongée, pour que l'on puisse affirmer que ces séro-agglutinations étaient négatives. Mais il n'en est pas moins vrai que chez ces malades à pouvoir agglutinant faible, les tréponèmes ont été plus rapidement tués que de normale.

Chez les suivants, l'agglutination fut positive et même parfois intense.

La malade 118 (syphilides érosives buccales) tableau A, p. 180, n° 27) agglutine fortement en 1 h. 40; mais à ce moment tous les tréponèmes sont morts dans la préparation.

La malade 29 (iritis, syphilides papuleuses de la face) agglutine bien en une heure, d'une façon très intense en 7 heures; mais, déjà en 6 heures, un grand nombre de tréponèmes sont morts et atteints de dégénérescence granuleuse.

Le sérum de la malade 90 (syphilides papuleuses du tronc) tableau A, p. 188, n° 28) agglutine légèrement en 1 h. 50; à ce moment, les tréponèmes sont à peine mobiles. Il en est de même en 1 h. 25 chez la malade 91 (plaques hypertrophiques vulvaires) (tableau A, p. 188, n° 29), en 2 h. 30 chez la malade 119 (syphilides papuleuses du tronc) (tableau A, p. 188, n° 38), en 5 heures chez la malade 108 (syphilides tertiaires du thorax) (tableau A, p. 192, n° 6), etc.

Il est encore à remarquer que, au cours des agglutinations homolatérales (tréponèmes d'une malade dans le sérum de celle-ci), à plusieurs reprises, nous avons constaté la mort plus rapide des tréponèmes chez des malades qui, ces jours-là, agglutinaient peu ou lentement leurs propres tréponèmes. La mort survint même trois fois en 55 minutes (malade 13, tableau A, p. 184, n° 5; malade 38, tableau A, p. 184, n° 11).

§ 4. **Relations entre la mort et l'agglutination des tréponèmes en sérum syphilitique.** — On voit que les sérums syphilitiques peuvent disjoindre leur double action agglutinante et destructive sur les tréponèmes. Les exemples précédents montrent que cette dernière peut s'exercer seule ou à un degré beaucoup plus élevé que la première. Il est à remarquer que les observations que nous venons de rappeler concernent surtout des syphilis actives, en plein feu, sérieuses. Ce sont 2 cas d'iritis, 3 cas de syphilides papuleuses disséminées, 4 cas de plaques hypertrophiques vulvaires et seulement un cas de roséole, un cas de syphilides érosives buccales.

Ces syphilis mettent en jeu plus de substances bactéricides que d'agglutinantes. Dans certaines conditions même (cas de la syphilis maligne, des observations 5, 4, 9) le pouvoir agglutinant du sérum est nul tandis que son action nocive sur le tréponème est marquée et souvent rapide.

Il se passe donc dans la syphilis quelque chose d'analogue à ce que l'on constate dans les autres infections bactériennes.

Parmi les anticorps que l'on peut, chez ces dernières, mettre en évidence de façon plus ou moins grossière, on trouve presque toujours les agglutinines et les substances bactéricides accolées l'une à l'autre, d'une façon assez régulière et exerçant simultanément leur action sur les microbes antigènes correspondants.

Il en est de même pour la syphilis et nous pouvons schématiser de la manière suivante l'action du sérum syphilitique sur les tréponèmes :

$$\text{Tréponème dans sérum syphilitique} = \begin{cases} \textit{Mort sans agglutination.} \\ \text{(syphilis grave).} \\ \textit{Mort avec agglutination.} \\ \text{(syphilis normale).} \end{cases}$$

Il en résulte encore que l'agglutination, malgré sa fréquence, sa constance presque, n'est, pour ainsi dire, qu'un phénomène secondaire.

Les tréponèmes, mis en contact avec un sérum syphilitique, meurent et cela toujours plus rapidement qu'en un sérum non syphilitique ; le sérum syphilitique renferme donc une substance bactéricide (le mot de « bactéricide » est évidemment impropre puisqu'il préjuge de la nature bactérienne du tréponème, mais il a l'avantage d'éviter le néologisme de « tréponémicide »). Mais, de plus, il renferme dans l'immense majorité des cas une agglutinine qui provoque l'agglutination stellaire spécifique des tréponèmes.

Si, de plus, on se rappelle ce que nous avons dit pages 50 et 51, à propos de la vitalité des agglutinats, on se rend compte d'un fait intéressant. Les tréponèmes agglutinés vivent en général plus de quatre heures et moins de six heures ; les tréponèmes non agglutinés meurent plus rapidement, il est peu fréquent de les voir mobiles plus de quatre heures après le contact ; toutes ces préparations étant faites en sérum syphilitique.

Il semble donc bien encore ici que lorsque le pouvoir agglutinant s'exerce et que les tréponèmes lui obéissent, le pouvoir bactéricide est moins actif ou inversement.

C'est une preuve de plus de l'indépendance, dans un même sérum, des agglutinines et des substances bactéricides.

Pour nous résumer, la séro-agglutination n'est qu'une manifestation des anticorps syphilitiques, très caractéristique il est vrai, mais elle n'en est qu'une partie. A côté des agglutinines existent, indépendantes d'elles, des substances bactéricides pour le tréponème que le sérum syphilitique est seul à renfermer.

Il existe certainement encore d'autres anticorps syphilitiques du même

ordre ou de nature différente ; mais ils échappent actuellement à nos moyens d'investigation.

§ 5. **Intérêt pratique.** — Il est admis de tout temps qu'il existe des syphilis graves et des syphilis moyennes ou bénignes ; cette différenciation s'appuie autant sur la confluence, la profondeur des lésions cutanées ou viscérales que sur le pronostic immédiat ou lointain qu'elles comportent.

Cette distinction se trouve confirmée par le laboratoire. Celui-ci montre que toutes les syphilis renferment, parmi leurs anticorps, des substances bactéricides pour le tréponème, mais que, de plus, dans les syphilis de moyenne intensité, de beaucoup les plus fréquentes, il se joint à celles-ci des anticorps plus spéciaux : les agglutinines qui se manifestent par la séro-agglutination.

Ces données pourraient, si de nouvelles recherches les confirmaient, acquérir une haute valeur pronostique, puisqu'elles permettraient de différencier dans la syphilis les formes les plus graves.

## B. — Identité des anticorps syphilitiques avec les anticorps des autres maladies.

Nombreux sont les anticorps que l'on a décrits, plus nombreuses encore sont, peut-être, les classifications que l'on en a proposées. Nous nous garderons, et pour cause, de prendre quelque position dans ces controverses.

Une classification souvent admise est celle qu'adoptent par exemple Morat et Doyon (1) ; les anticorps sont divisés en quatre groupes suivant leurs pouvoirs dissolvant, agglutinant, précipitant et antitoxique.

Nous trouvons plus compréhensive encore la classification que propose M. Nicolle (2). Les anticorps se résument en deux grands groupes : les « coagulines » et les « lysines ». Chacun d'eux peut s'exercer sur l'une des trois catégories dans lesquelles il est possible de faire rentrer tous les antigènes : éléments figurés (cellules et microbes), albumines, toxines. Les combinaisons de chacun de ces anticorps avec chacun des antigènes et les effets de ces combinaisons peuvent se schématiser de la façon suivante :

(1) Morat et Doyon, *Tr. de Physiologie*. Fonctions élémentaires, Masson, 1904, pp. 742-764.

(2) M. Nicolle, *Soc. de Biologie*, t. LXIII, n° 25, p. 77. 13 juillet 1907, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XXII, 1908, n° 1, pp. 26-53, n° 2, pp. 132-171.

| | | |
|---|---|---|
| Cyto-<br>Albumino-<br>Toxino- | coagulines se manifestent par: | agglutinines (réaction de Widal dans la typhoïde) ;<br>précipitines (réaction de Vincent dans la méningite cérébro-spinale) ;<br>antitoxines (action du sérum antidiphtérique) |
| Cyto-<br>Albumino-<br>Toxino- | lysines se manifestent par: | cytolysines (hémolyse) ;<br>albuminolyse (conception nouvelle de Nicolle) ;<br>toxinolyse (hypersensibilité, mécanisme de l'anaphylaxie à notre avis). |

Nous n'avons à nous occuper ici que des phénomènes liés aux cyto-coagulines et aux cytolysines, car nous ignorons totalement les albumines et les toxines du tréponème.

Tout organisme réagit parallèlement à un même antigène par la formation de cyto-coagulines (agglutinines du tréponème dans le cas de la syphilis, et de cyto-lysines (substances bactéricides contre le tréponème) bien que les quantités respectives de ces anticorps demeurent habituellement variables à un moment et à un point donné de l'organisme (Nicolle).

Ces deux processus peuvent se réaliser *in vivo* mais ils sont beaucoup plus nets *in vitro ;* leurs effets sont : l'agglutination des tréponèmes d'une part, leur mort de l'autre.

Les *agglutinines*, agents de condensation, modifient l'état physique et chimique des microbes, les paralysent (Nicolle) ; elles sont habituelles au cours des infections microbiennes.

Les *bactériolysines*, dont le premier exemple a été démontré par Pfeiffer, en 1894, sur le vibrion cholérique, agents de décondensation, attaquent les microbes plus ou moins brutalement en libèrent les endo-toxines qui, mises en liberté, provoquent des phénomènes toxiques. Elles sont également habituelles au cours des infections microbiennes.

Les agglutinines sont en relation avec l'*immunité*, les bactériolysines avec l'*hypersensibilité*.

Or, ces deux processus, varient d'un sujet à l'autre, suivant l'énergie du microbe antigène.

Admettons des différences dans la virulence du tréponème ; la clinique nous y autorise pleinement. Les malades, infectés par lui, réagissent à la fois par ces deux types d'anticorps. Si le tréponème est particulièrement virulent (par ses albumines ou ses toxines, nous l'ignorons) il provoque la formation de bactériolysine, plus énergiques et d'action plus rapide; les tréponèmes sont rapidement tués et moins bien agglutinés.

C'est justement les malades profondément atteints tant par l'intensité des lésions que par celle des phénomènes toxiques qui agglutinent peu, tandis que leur sérum immobilise vite les tréponèmes.

Au contraire, si le tréponème ne présente qu'une virulence médiocre, et c'est le cas habituel, il ne produit par lui-même que peu de phénomènes toxiques. L'organisme moins vivement attaqué réagit par la formation d'agglutinines et aussi sur un plan plus effacé, accessoirement pour ainsi dire, par des substances bactéricides. C'est ce que nous voyons se passer chez presque tous nos malades : syphilis moyennes, florides parfois, mais sans phénomènes marqués d'intoxication.

Tout cela est pure spéculation, nous le savons ; ces hypothèses nous paraissent séduisantes, elles ont l'avantage de cadrer avec les données de la clinique et du laboratoire ; c'est à ce titre que nous les exposons.

## CHAPITRE III

## LES SUBSTANCES BACTÉRICIDES DE LA SYPHILIS

Hors le fait de constater que les tréponèmes meurent plus rapidement dans un sérum humain syphilitique que dans un sérum humain non syphilitique, nous ne pouvons dire que peu de choses de l'action des substances bactéricides dans la syphilis.

§ 1. **Effets sur le tréponème.** — Leurs effets nous sont connus. C'est d'abord la mort du tréponème ; et nous savons que cette mort, caractérisée pour nous par la disparition des mouvements, survient en général entre 4 et 6 heures après le contact des microbes avec le sérum syphilitique. Un sérum non syphilitique ne tue les tréponèmes que rarement en moins de huit heures.

La dégénérescence granuleuse, qui suit le mort des parasites, est également plus précoce en sérum syphilitique qu'en autre milieu humain. On la voit souvent se produire dès 6 ou 7 heures après le contact tandis qu'il est de coutume de ne la constater qu'en 12 à 24 heures si le sérum ne provient pas d'un sujet syphilitique.

§ 2. **Complexité des substances bactéricides spécifiques.** — Il est certain que les phénomènes que nous venons de rappeler sont dus à la succession ou à l'enchevêtrement de plusieurs réactions. La mort du tréponème est la seule manifestation que nous en puissions constater, mais les causes de cette mort doivent être infiniment complexes.

On a décrit et isolé, à propos d'autres infections, des immobilisines, des coagulines ou précipitines, des cytotoxines, etc. ; peut-être ces différents anticorps jouent-ils quelque rôle dans la mort du tréponème.

On peut se demander encore si la dégénérescence granuleuse, qui frappe si rapidement les tréponèmes tués en sérum syphilitique, ne constitue que l'aboutissant naturel de la mort ou s'il intervient, encore ici, des anticorps du groupe des « lysines » par exemple.

Mais un fait est certain, c'est que ces substances bactéricides existent bien dans la syphilis et qu'elles sont nulles ou extrêmement faibles chez les sujets non syphilitiques. La mort survient, dans ce dernier cas, soit par épuisement du milieu nutritif, soit par modification physique ou chimique de ce milieu telle que la dessiccation.

§ 3. **Rapports des substances bactéricides avec l'immunité dans la syphilis.** — On pense actuellement que l'immunité d'une espèce animale vis-à-vis d'un microbe pathogène pour une autre espèce, est due à la présence de fixateurs normaux, préexistant dans le sérum de cet animal.

Wechsberg (1) a montré, par exemple, que le sérum neuf de lapin renferme des ambocepteurs naturels pour le bacille typhique. Malvoz (2) a répété cette expérience pour le sérum de chien et la bactéridie charbonneuse. Mesnil et Lebeuf (3) constatent que le sérum de cynocéphales, normalement réfractaires au trypanosome du nagana, tue celui-ci *in vitro*, sans l'agglutiner d'ailleurs. Les faits analogues pourraient être multipliés à l'infini.

Ces faits confirment nettement ce que nous savons de l'absence d'immunité dans l'espèce humaine, vis-à-vis de la syphilis.

Une espèce réfractaire à une maladie tue presque toujours son agent pathogène; au contraire, le sérum humain normal ne présente qu'un pouvoir bactéricide extrêmement faible ou nul sur le tréponème, absence liée à la réceptivité de l'homme pour la syphilis.

Survienne l'infection syphilitique, ce pouvoir bactéricide apparaît et s'accroît d'autant plus que l'infection est plus avancée ou plus grave. (Nous envisageons dans tout ce chapitre l'action bactéricide, indépendamment des agglutinines.)

N'y a-t-il point là un accord complet avec ce que la clinique nous a appris sur la question de l'immunité dans cette maladie (4).

Ce pouvoir bactéricide des espèces réfractaires semble pouvoir s'acquérir, ainsi qu'en témoignent le fait suivant de Malvoz : « Le chien adulte est considéré comme l'animal le plus réfractaire au charbon; or son sérum paraît contenir des fixateurs spécifiques en abondance. Le chien nouveau-né est beaucoup plus sensible au charbon que l'adulte, son sérum est dépourvu de sensibilisatrice spécifique ».

Ne sait-on pas encore que le chat nouveau-né, sensible à l'infection amibienne, devient, plus tard, beaucoup plus réfractaire (Lesage).

(1) Wechsberg, *Zeitschr. f. Hyg.*, v. XXXIX, h. I, p. 183.
(2) Malvoz, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XVI, 1902, n° 8, p. 625.
(3) Mesnil et Lebœuf, *Soc. de Biologie*, 12 nov. 1910.
(4) Pour les données actuelles sur l'immunité dans la syphilis, voir Marcel Pinard, thèse Paris, 1910, G. Steinheil, éditeur.

Y a-t-il là quelque donnée pour des essais d'immunisation de l'homme contre la syphilis? L'avenir nous le dira.

§ 4. **Rapports avec l'infection syphilitique.** — Quoi qu'il en soit, l'infection syphilitique paraît avoir, comme une de ses caractéristiques, le pouvoir de faire apparaître des substances bactéricides pour le tréponème.

Il nous est difficile de préciser le degré de leur action, autrement que par le délai dans lequel survient la mort du tréponème ; et il n'est pas possible de chercher à établir quelque rapport entre la rapidité de cette mort et la gravité de la syphilis.

Nos expériences, faute de culture, doivent tenir compte de difficultés matérielles, telles que la présence de fragments organiques dont l'abondance et la qualité varient d'une préparation à l'autre.

La seule conclusion que nous puissions formuler avec quelque certitude est que le sérum des sujets syphilitiques renferme des substances bactéricides qui agissent directement sur le tréponème. Ces substances doivent être peu actives puisque, encore qu'accélérée, la mort des parasites ne survient guère avant quatre heures.

La constatation du pouvoir bactéricide, outre son intérêt biologique, comporte une certaine valeur car, à elle seule, elle établit déjà une différenciation entre les sérums syphilitiques et non syphilitiques et parmi ceux-là il en est quelques-uns (syphilis maligne entre autres) où, seules, ces substances existent, indépendamment des agglutinines.

## CHAPITRE IV

## LES AGGLUTININES DE LA SYPHILIS

Après avoir constaté que l'auto-agglutination des tréponèmes en milieu non syphilitique constituait, en réalité, une agglutination provoquée, due aux agglutinines entraînées avec la sérosité ou le fragment leucocytique prélevés sur les lésions, nous avons cherché à nous débarrasser de ces « agglutinines locales » par différents procédés.

Nous avons été, de ce fait, amené à noter quelques-unes de leurs propriétés.

Les résultats n'ont pas été complets ; nous n'avons pas atteint le but que nous nous proposions, c'est-à-dire d'éliminer les agglutinines locales dans la séro-agglutination. La fragilité extrême du tréponème est telle que, quelques soient les manipulations auxquelles il est soumis, il meurt aussitôt qu'est modifiée la constitution physique ou chimique de son milieu. Ce tréponème est alors inutilisable pour la séro-agglutination, puisque sa mobilité en est une condition indispensable.

### A. — Caractères physiques.

§ 1. **Action de la chaleur.** — Nous avons déjà dit (page 92) que le chauffage des sérums syphilitiques à la température de 56-58° n'altérait pas le pouvoir agglutinant de ceux-ci. Il résiste au chauffage et ne semble présenter aucune diminution de son activité.

Les agglutinines de la syphilis sont donc *thermostabiles*.

C'est d'ailleurs une des caractéristiques des agglutinines. Elles résistedt couramment à une température de 60°, pendant une demi-heure [Nicolle et Halipré (1)], ne diminuent notablement qu'à 65° [Nicolle (2)] et sont détruites

(1) Nicolle et Halipré, *Presse médicale*, 25 juillet 1896.
(2) Nicolle, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XVIII, 1904, n° 4, pp. 209-240.

autour de 70° (Nicolle) ou de 80° (Widal). Andrejew (1), Dudgeon et Wilson (2), admettent cependant qu'un chauffage prolongé à 60° les atténue sensiblement.

En ce qui concerne les maladies voisines de la syphilis, Lavaditi (3) constate que le pouvoir agglutinant du sérum d'une poule guérie de spirillose est formé par une cytase thermolabile et une sensibilisatrice thermostabile.

Cette remarque donne à penser que le complément ou cytase intervient dans le phénomène de l'agglutination. C'est là une question indécise, mais il nous semble que nos sérums étant chauffés, et la quantité de complément que nous apportons avec le fragment leucocytique étant certainement très minime, le rôle du complément ne doit pas être très actif dans la réaction.

D'autre part, le fait d'ajouter une certaine quantité de complément par l'intermédiaire de sérums animaux (cobayes), ne modifie en rien l'intensité de l'agglutination, quand ces sérums ne sont pas par eux-mêmes nocifs pour le tréponème.

§ 2. **Vieillissement.** - Les sérums syphilitiques conservés à la glacière plus de 24 heures n'ont en général pas provoqué d'agglutination, l'anticorps doit être assez fragile et se détruire spontanément par vieillissement.

Cette notion est d'un certain intérêt pratique puisqu'elle s'oppose au transport des sérums à quelque distance. Il est indispensable de n'utiliser que des sérums frais et autant que possible prélevés le jour même de l'examen.

§ 3. **Dilution.** - Nous n'avons encore que peu étudié la question importante de la puissance du pouvoir agglutinant, du taux de l'agglutination.

C'est que cette détermination est rendue très approximative par la nécessité d'introduire dans la préparation un fragment leucocytique plus ou moins volumineux et avec lui des agglutinines de la malade elle-même, tous inconvénients que supprimera l'usage de la culture pure, quand elle sera obtenue.

Pour évaluer l'activité de la réaction, il faut donc tenir compte d'au moins deux éléments: le sérum à examiner, la particule organique qui fournit les tréponèmes.

Nous avons fait quelques *dilutions de sérums* sains et syphilitiques au 1/10e et au 1/100e en ajoutant une solution de chlorure de sodium à 7,5 p. 1.000. Ces expériences sont trop peu nombreuses pour que nous en puis-

(1) Andrejew, *Arb. a. d. kais. Gesundhts.* Bd. XXXIII, 1910, p. 84.
(2) Dudgeon et Wilson, *Proced. of the Royal Society*, v. LXXXII, 1909, p. 67.
(3) Levaditi, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XVIII, 1904, n° 3, pp. 129-149.

sions inférer autre chose que la dilution n'a aucune influence sur la mobilité des tréponèmes, mais que l'agglutination paraît très faible, avec un sérum dilué au 1/10e, malgré que ce sérum soit auparavant moyennement agglutinant.

D'autre part, si l'on cherche à mesurer le rapport du volume habituel du fragment leucocytique à celui de la goutte de sérum déposée sur la lame, on voit qu'il peut varier dans les limites de 1/100e à 1/400 ; mais que le plus souvent il doit osciller autour de 1/200e. Il va sans dire que le volume de ce fragment n'a que peu d'importance puisque son débit en tréponèmes varie éminemment d'un malade à l'autre, d'une lame à la suivante. Il existe enfin une disproportion énorme entre le nombre des tréponèmes et le volume du fragment qui les contient. Mais, nous le répétons, la quantité d'agglutinines locales que nous introduisons involontairement dans la préparation vient encore accentuer l'impossibilité où nous nous trouvons d'évaluer même approximativement le degré de dilution des tréponèmes, c'est-à-dire le taux de l'agglutination.

Nous avons essayé d'éliminer les agglutinines locales par dilution. Voici comment nous avons procédé :

Dans une première série d'expériences, nous avons placé plusieurs fragments leucocytiques dans de petits tubes à essais contenant environ 3 centimètres cubes de sérum non syphilitique (artificiel ou humain). Ces fragments étaient repris à différents moments puis essayés au point de vue de leur richesse en tréponèmes. Mais ceux-ci s'étaient répandus, disséminés dans le liquide de telle sorte que leur densité était devenue trop faible pour permettre une agglutination.

Nous avons alors centrifugé des sérums non syphilitiques, dans lesquels des fragments organiques tréponémifères avaient été placés 20 ou 30 minutes auparavant. Cette centrifugation a duré 45 minutes. Avec le plus de soin possible, nous avons prélevé ensuite, à la pipette, du sérum centrifugé, à différents niveaux. La partie supérieure du liquide ne contenait qu'un très petit nombre de tréponèmes et très peu de granulations protéiques, les microbes étaient bien mobiles. Le nombre des tréponèmes allait en progressant jusqu'au-dessus du culot formé par les particules organiques, ainsi que celui des granulations protéiques; mais, même dans les parties les plus inférieures, on n'obtenait jamais plus de un à deux tréponèmes par champ, bien mobiles mais inutilisables, par leur faible abondance, pour une séro-agglutination. Il nous a donc été impossible, en lavant suffisamment les tréponèmes pour penser les débarrasser des agglutinines entraînées, de les retrouver assez nombreux à la fin de l'expérience pour permettre une agglutination.

Nous avons cependant cherché à utiliser les tréponèmes restés dans les particules organiques après ce lavage. Ces particules, placées dans du sérum physiologique et centrifugées, étaient ensuite réparties entre différents sérums humains. Rarement, les tréponèmes étaient nombreux, et dans ce cas ils res-

laient mobiles et isolés dans les milieux non syphilitiques et s'agglutinaient en sérum syphilitique ; mais presque toujours ils étaient trop peu abondants ou étaient devenus rapidement immobiles.

Nous signalerons que Cagnetto (1) a réussi, par cette méthode, à empêcher les bacilles pyocyaniques de s'agglutiner, en les lavant sur bougie Berckfeld.

Ces expériences n'ont pas été assez fréquentes pour que nous en puissions tirer des conclusions précises ; elles sont du reste minutieuses et hors du domaine de la pratique courante. Mais il semble bien que, si par la dilution on peut diminuer d'autant la quantité d'agglutinines locales et empêcher l'auto-agglutination, les tréponèmes se disséminent dans le liquide de dilution, il est impossible de les réunir de nouveau. Cette question appelle de nouvelles recherches.

§ 4. **Évaporation. Dessiccation.** — Nous avons fait quelques essais dans le but de savoir si les agglutinines pouvaient résister à la dessiccation.

Cinq sérums provenant de syphilitiques, dont le pouvoir agglutinant était très élevé, ont été évaporés jusqu'à dessiccation complète, à la trompe à vide, dans l'espace de 4 à 5 heures.

La poudre fine, grisâtre, ainsi obtenue, était reprise par quelques gouttes de solution de chlorure de sodium physiologique où elle se dissolvait rapidement.

Dans aucun de ces essais nous n'avons pu noter d'agglutination ; les tréponèmes se déformaient aussitôt, devenaient immobiles, déroulés en quelques minutes ; la plupart d'entre eux subissaient très rapidement la dégénérescence granuleuse et disparaissaient. Le liquide était loin d'être isotonique.

§ 5. **Dialyse.** Action sur les sérums. — Gengou a montré que les agglutinines traversent plus facilement le parchemin que l'alexine et les substances bactéricides du sérum normal. Mais ce passage est très faible aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* pour Nicolle (*loc. cit.*). Frouin (2) admet que les sensibilisatrices et les agglutinines traversent bien le collodion ; mais si on sature, auparavant, le sérum avec du chlorure de sodium, les deux propriétés se trouvent dissociées car la sensibilatrice passe seule dans le filtrat, tandis que l'agglutinine est retenue dans le sérum. Marbé (1) montre de plus que, tandis que l'agglutinine de l'urine ne passe pas à travers le collodion, celle

(1) Cagnetto, *Ann. Igiene sperim.* t. XIX (n. s.) f. 2, 1909, pp. 209-247.

(2) Frouin, *Soc de Biolog.*, 1908, t. LXIV, p. 649 ; t. LXV, pp. 355, 444 ; 1909, t. LXVII, p. 814.

du sérum le traverse facilement, et que cette filtration est liée à l'albumine du liquide à filtrer.

En nous basant sur les recherches de Frouin, nous avons soumis à la dyalyse des sérums syphilitiques. Nous avons adopté un dispositif qui répond à peu près à celui de Mayer, Schaeffer et Terroine (2), mais renversé. La dialyse était faite pendant 5 à 15 minutes, sous un vide de 8 à 10 centimètres de mercure.

Les sels et la sérine du sérum passait à l'intérieur du sac de collodion, rempli au préalable d'eau distillée.

Tous les tréponèmes que nous avons ensuite placés soit dans le résidu, soit dans le filtrat ont été immédiatement tués et en grande partie dissous, quelque soin que nous ayons mis à rétablir l'isotonisme des liquides en ajoutant une solution titrée de chlorure de sodium. La grande fragilité du tréponème s'oppose donc, au moins dans ces conditions, à de telles recherches.

Nous avons encore soumis des *produits organiques riches en tréponèmes* à la dialyse. Parfois nous avons utilisé le dispositif précédent ; mais souvent, pour abréger le temps de la dialyse, nous avons pu exercer une décompression plus forte en fixant le tube de collodion sur une petite bougie Chamberland.

Les recherches d'Andrejew (3) ont montré que des corps tels que le kaolin, la silice, la caséine, le charbon absorbaient fortement les agglutinines et les sensibilisatrices dans la proportion de 30 à 90 p. 100 de leur valeur initiale. Cette action ne pouvait, dans nos expériences, que favoriser l'élimination des agglutinines hors des particules organiques.

Ceux-ci étaient donc recueillis en abondance avec un peu de sérosité et dilués dans la quantité de sel physiologique suffisante pour baigner la partie inférieure du sac de collodion. Les résultats n'ont pas été satisfaisants, car les tréponèmes issus de ces particules mises en différents milieux ont tantôt formé des agglutinats dans toutes les lames, comme si rien de la sérosité n'avait filtré, tantôt gardé leur mobilité et leur indépendance (dans ce dernier cas, il s'agissait de préparations où les parasites étaient assez peu nombreux).

## B. — Caractères chimiques.

Il n'est loisible de faire agir sur les sérums syphilitiques qu'un bien petit nombre de substances chimiques. On sait la grande fragilité du tréponème, et soit que ces substances exercent quelque action toxique sur le microbe, soit qu'elles modifient le degré de concentration, d'isotonie du sérum, les

(1) Marbé, *Soc. de Biologie*, 1909, t. LXVII, p. 809.
(2) Mayer, Schaeffer et Terroine, *Soc. de Biolog.*, 1908, t. LXIV, p. 318.
(3) Andrejew, *Arb. a. d. kais. Gesundhts.*, 1910, t. XXXIII, h. 1, p. 84 ; h. 2, p. 377.

tréponèmes perdent aussitôt leur mobilité et ne peuvent dès lors s'agglutiner.

§ 1. **Chlorure de sodium.** — On sait que le chlorure de sodium, en solution isotonique, constitue un milieu assez favorable pour l'observation des tréponèmes ; ils y conservent leur vitalité pendant quatre à cinq heures, mais cependant meurent plus rapidement qu'en sérums naturels.

Vis-à-vis des agglutinines bactériennes, le chlorure de sodium joue souvent le rôle de stimulant ; il peut, à lui seul, par injections intra-péritonéales provoquer l'apparition d'agglutinines contre certaines bactéries [Trevisan (1)], et même les agglutiner directement *in vitro* [L. della Vida] (2).

Cette action ne paraît pas s'étendre au tréponème. Nous avons remarqué, au contraire, combien était rare l'auto-agglutination dans les solutions de chlorure de sodium, beaucoup plus même que dans les préparations en sérum humain non syphilitique. Encore s'était-elle presque toujours bornée à la formation de quelques étoiles éphémères, là où les hématies accumulées témoignaient de l'abondance de sérosité syphilitique dans les lames.

Nous ne sommes pas éloigné de croire que le chlorure de sodium exerce au contraire une *action empêchante* sur les tréponèmes. Pour ce dire, nous nous appuyons en partie sur ce fait que, toutes les fois que nous avons mélangé à parties égales du sel et un sérum agglutinant, les étoiles ont été beaucoup moins nombreuses et volumineuses qu'elles ne l'étaient, toutes proportions gardées, dans le sérum non dilué. De même, dans les préparations où le chlorure de sodium a été chassé puis remplacé par un sérum actif, les agglutinations furent moins intenses que dans ce même sérum, lorsque les tréponèmes y avaient été mis directement.

§ 2. **Citrate de soude.** — L'action anti-coagulante du citrate de soude n'a paru exercer aucune influence sur le pouvoir agglutinant du sérum, dans les quelques essais que nous avons faits.

§ 3. **Fluorure de sodium.** — Nous basant sur certaines recherches antérieures que nous avions entreprises, à propos de l'activité leucocytaire dans le diabète (3), nous avons pensé que le fluorure de sodium en solution

(1) Trevisan, *Ann. d'Igiene Speriment.*, t. XVII, f. 3,

(2) Levi della Vida, *Ann. d'Igiene Speriment.*, t. XV, f. 3.

(3) Menetrier, Touraine et Mallet, *Soc. med. des hôpitaux*, 26 nov. 1909 ; Menetrier et Touraine, *Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1910, n° 11, nov.

isotonique paralyserait les leucocytes et leur sécrétion, annihilerait peut-être les agglutinines que ces leucocytes pourraient charrier (1).

Or, une solution de fluorure de sodium à 12 p. 100, ajoutée dans la proportion de 2 à 3 p. 20 à un sérum très agglutinant n'a point empêché celui-ci de donner de forts agglutinats. Sans doute, cependant, y eût-il quelque atténuation du pouvoir agglutinant, eu égard aux préparations faites avec le sérum syphilitique pur et qui montrèrent des étoiles très abondantes et volumineuses.

Des produits syphilitiques prélevés au niveau de lésions et placés directement dans le fluorure de sodium isotonique n'ont donné que de rares tréponèmes, morts presque aussitôt que libérés. Il n'y a donc pas là, une fois de plus, de procédé pour détruire les agglutinines locales.

§ 4. **Sulfate de magnésie.** — Étant donnée l'action de ce sel sur les albumines du sérum et peut-être par conséquent sur les agglutinines en circulation, nous avons mis des tréponèmes en contact avec une solution de $SO^4M_g$ à 3,6 p. 1.000. Les tréponèmes se sont montrés très nombreux, mobiles et isolés et le sont demeurés après trois heures d'examen, sans présenter d'agglutination.

Des produits syphilitiques ont été, par ailleurs, placés dans une solution de sulfate de magnésie à saturation ; les tréponèmes ont été rares, gonflés, déroulés et inertes.

§ 5. **Autres substances chimiques.** — Il va sans dire que la fragilité du tréponème s'oppose au traitement des sérums agglutinants par divers procédés, dans le but de conserver longtemps leur activité (air tiédi pour Händel et Hüne (3), formol pour Guyot (4), acide phénique pour Weidanz (5), Händel et Hüne).

Le sérum à examiner doit être utilisé avant que ses agglutinines se soient spontanément altérées ; nous ne voyons pas actuellement la possibilité de conserver le pouvoir agglutinant du sérum plus de quarante-huit heures.

Nous avons, dans un essai, ajouté à une goutte de sérum à 8,5 p. 1.000

(1) Menetrier, Touraine et Mallet, *Soc. méd. des hôpitaux*, 26 nov. 1909 ; Menetrier et Touraine, *Arch. d. Malad. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1910, n° 11, novembre.

(2) Cette hypothèse n'est point admise par Bordet et Gengou, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XVIII, 1904, n° 1, pp. 26-40.

(3) Haendel et Hune, *Arbeiten aus der kaiserlich. Gesundheitsamte*, 1908, Bd XXIX, h. 2, p. 382.

(4) Guyot, *Centralbl. f. Bakt.*, I Abt., Bd. XLVIII, 1908, pp. 98-109.

(5) Weidanz, *Arb. a. d. kais. Gesundhts.*, t. XXIX, 1908, h. 2, 394.

une goutte égale d'une solution de chlorhydrate de morphine (la préparation renfermait ainsi 0gr. 0004 de morphine). Les tréponèmes sont devenus, pour la plupart, gros, empatés et rigides; quelques-uns conservèrent une certaine mobilité mais ne s'agglutinèrent pas.

### C. — Les agglutinines syphilitiques dans l'organisme.

Nous n'avons presque eu en vue, jusqu'à présent, que les agglutinines du sérum. On peut se demander si d'autres produits organiques n'en contiennent point et dans quelle proportion.

Cette question nous conduit à étudier rapidement l'origine des agglutinines et les éléments qui leur servent de véhicule dans l'organisme.

§ 1. **Origine des agglutinines.** — Cette question n'aurait qu'un intérêt exclusivement théorique si Landsteiner et Mucha n'avaient, les premiers, émis l'hypothèse que l'agglutination des tréponèmes était due à l'action d'agglutinines locales, cantonnées au niveau des lésions syphilitiques, hypothèse que nous croyons controuvée. Elle mérite cependant quelque discussion.

*a*) Organes leucopoiétiques. — On admet, d'une façon générale, que la formation des agglutinines est dévolue à l'appareil leucopoiétique et notamment aux organes lymphoïdes. V. Dungern (1), Cantacuzène (2) l'ont démontré pour les précipitines (3), si voisines des agglutinines ; Pfeiffer et Marx (4), Wassermann (5), Levaditi (6) pour les bactériolysines. Ces derniers anticorps se rencontrent, nous le savons, dans le sérum des syphilitiques ; ils provoquent l'arrêt des mouvements (il ne nous semble pas nécessaire d'invoquer la présence d'immobilisines) des tréponèmes, puis leur mort, puis leur dégénérescence. Ils ont été étudiés par Levaditi dans la spirillose des poules (6), et cet auteur a vu qu'ils apparaissaient dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, l'épiploon en même temps ou avant que dans le sérum sanguin.

(1) V. Dungern, *Die Antikörper*, Iena, Fischer, 1903.

(2) Cantacuzène, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XXII, 1908, n° 1, pp. 54-65.

(3) Cependant Kraus et Schiffmann (*Ann. de l'Inst. Past.*, 1906, t. XX, n° 3, pp. 226-240) admettent que, seul, le sérum, à l'exclusion de tous les autres organes, renferme des précipitines.

(4) Pfeiffer et Marx, *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd. XXVII, 1898, p. 272.

(5) Wassermann, *Berlin. klin. Wchn.*, 1898, n° 10, p. 209; *Deutsche med. Wchn.*, 1899, n° 9, p. 141.

(6) Levaditi, *Ann. de l'Inst. Past.*, t. XVIII, 1904, XX, 1906, n° 9, p. 511.

Les *agglutinines* sont moins connues, dans leur genèse. Cependant Jatta. v. Emden, Rath (1), admettent qu'elles se forment entièrement dans la rate et les ganglions lymphatiques ; pour Deutsch (1), la rate formerait des principes destinés à se transformer en agglutinines ; Kraus et Schiffmann pensent, au contraire, que le sérum renferme des agglutinines bien avant ces organes et toujours en quantité plus considérable : ces derniers auteurs émettent l'hypothèse que la formation des anticorps est peut-être dévolue aux endothéliums vasculaires. Pfeiffer (2) enfin accorde quelque rôle au plasma sanguin, et Weil et Braun (3), recherchent en vain ces anticorps dans les tissus.

Pour tous ces auteurs donc, les agglutinines prennent naissance dans le torrent circulatoire ou dans les organes leucopoiétiques, c'est-à-dire en dehors des accidents locaux de l'infection causale.

Par analogie, nous pensons qu'il en va de même au cours de la syphilis et nous nous croyons confirmé dans cette hypothèse par la *splénomégalie* et la *micropolyadénopathie*, si fréquentes au début de la période secondaire. On sait combien sont rares les tréponèmes dans la rate et les ganglions lymphatiques (non tributaires du chancre) à cette même période. Ne se peut-il que leur hypertrophie ne soit justement liée à leur suractivité fonctionnelle, à la formation intensive des anticorps et notamment des agglutinines.

*b*) Lésions syphilitiques. Agglutinines locales. — Peut-on admettre la formation d'agglutinines locales, au niveau même des lésions syphilitiques comme le pensent Landsteiner et Mucha (4), et mettre cette formation sur le compte des cellules soumises directement à l'action du microbe antigène?

Nous ne le pensons pas et les arguments sur lesquels nous nous appuyons pour repousser cette hypothèse sont les suivants :

Tout d'abord, on sait que les anticorps, d'une façon générale, ne se produisent pas au point d'inoculation de l'antigène. Si l'on injecte en un point un microbe, les agglutinines apparaissent au point d'inoculation bien après le moment où l'on peut les déceler dans la circulation générale. Kraus et Schiffmann (5) injectent un agglutinogène dans la chambre antérieure de l'œil ou dans le péritoine du lapin ; les agglutinines apparaissent d'abord dans le sang ; toujours la proportion de ces anticorps dans les organes est

(1) Cités par Kraus et Schiffmann.

(2) Pfeiffer, Rapp. au *Congr. intern. d'Hyg. de Bruxelles*, 1903, cité par Levaditi, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1906, n° 9, p. 511.

(3) Weil et Braun, *Biochem. Zeitschr.*, Bd. XVII, 1909, pp. 337-342.

(4) Landsteiner et Mucha, *Centralbl. f. Bakt.*, Orig., Bd. XXXIX, 1907, h. 17/19.

(5) Krauss et Schiffmann, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XX, 1906, n° 3, pp. 225-240.

très inférieure à celle du sérum ; ils disparaissent enfin dans les tissus bien avant que dans le sang.

En ce qui concerne la syphilis, l'existence de ces agglutinines d'origine locale paraît aussi infirmée par les faits.

Si nous nous reportons au tableau I (page 111, nous voyons que, dans les cas où l'agglutination des tréponèmes fut cherchée dans la sérosité qui les renfermait, elle fut ou nulle ou plus souvent moyenne, mais jamais ni très intense ni rapide. Or, le sérum de ces mêmes malades montrait, le même jour, vis-à-vis des mêmes tréponèmes (agglutination homolatérale) ou de tréponèmes étrangers (agglutination hétérolatérale) un pouvoir agglutinant bien supérieur. Il faudrait donc admettre que ces agglutinines, d'origine locale, passeraient aussitôt dans la circulation, et ainsi diluées dans le sang seraient cependant beaucoup plus actives dans ce sang qu'à leur lieu d'origine !

D'autre part, on serait en droit de se demander quels seraient, au niveau des lésions syphilitiques, les éléments qui, en particulier, élaboreraient les agglutinines. Les cellules épidermiques ? Nous savons combien elles sont pauvres en tréponèmes, c'est-à-dire en antigène ; les leucocytes de l'exsudat puriforme ou de l'infiltration des tissus ? Mais nous verrons, un peu plus loin, que ces leucocytes ne jouent aucun rôle dans l'agglutination des tréponèmes. Il ne peut donc être question que de la sérosité lymphatique ou sanguine qui infiltre les plaques, mais alors il s'agit d'agglutinines de la circulation générale qui imbibe les accidents.

Cette question des agglutinines locales nous paraît donc devoir être écartée.

§ 2. **Véhicules des agglutinines.** — La question du lieu de formation des agglutinines syphilitiques nous paraît tranchée en faveur des organes leucopoiétiques. Il est intéressant de se demander par quel véhicule elles sont charriées et distribuées dans tout l'organisme.

*a*) Hématies. — Nous avons cru pendant quelque temps que les hématies des sujets syphilitiques étaient imprégnées d'agglutinines.

Nous recherchions si les sérums syphilitiques exerçaient une action sur les hématies provenant du même sujet ou d'autres malades, et les premiers essais avaient montré une certaine agglutination élective de ces hématies ; mais ces résultats étaient très inégaux, non spécifiques, et dépendaient surtout des lavages que l'on avait fait subir aux hématies ; nous ne sommes pas éloigné de croire qu'il s'agit de phénomènes de tension superficielle ; on sait, d'autre part, que des colloïdes tels que l'hydrate ferrique, que laricine (Mme Girard-Mangin et V. Henri) (1), peuvent provoquer cette agglutination.

(1) Mme Girard-Mangin et V. Henri, *Soc. de Biol.*, 28 mai, 11 juin, 9 juillet 1904.

Les recherches de Bordet ont montré encore les rapports de la « conglutination » des hématies avec l'hémolyse, conglutination liée à un colloïde spécifique et nous nous proposons, dans les recherches en cours, d'en essayer l'application à la syphilis (1).

Si les hématies syphilitiques ne paraissent que fort mal subir l'action des agglutinines spécifiques, on peut en dire de même de leur action sur les tréponèmes. Très rares sont les rapports de voisinage des tréponèmes avec les hématies, entre lame et lamelle ; celles-ci ne paraissent exercer aucune action sur les parasites ; il est exceptionnel d'en voir accolés à un globule rouge.

*b*) Leucocytes. — Les globules blancs ne nous ont pas paru davantage servir de véhicule aux agglutinines syphilitiques.

Outre la grande rareté avec laquelle nous avons constaté sous l'ultramicroscope des rapports de contiguïté entre tréponèmes ou agglutinats d'une part et leucocytes de l'autre (2), d'autres faits viennent confirmer cette indépendance.

Nous avons mis des tréponèmes en contact avec des leucocytes provenant de sujets sains et de sujets syphilitiques ; voici les détails de ces expériences.

Les leucocytes sur lesquels devait porter l'essai étaient isolés suivant la technique de Pagnez, par centrifugations successives en tubes étroits puis capillaires. Ils étaient alors recueillis soit dans le sérum qui les renfermait initialement, soit, après lavage, dans une solution physiologique de chlorure de sodium.

Les tréponèmes étaient prélevés suivant la méthode habituelle (fragment sans sérosité) ou dans la sérosité pure des accidents.

Dans le but de discerner les leucocytes provenant des lésions syphilitiques des globules du sang, nous avons essayé de différentes colorations vitales suivant la méthode de Meirowsky (3) et de Zweig (4), c'est-à-dire en badigeonnant la surface de la lésion avec une solution de violet de méthyle. Les tréponèmes n'ont pas pris le colorant, mais les leucocytes étaient nettement teintés en bleu, tout en conservant leur vitalité et se distinguaient facilement des leucocytes à essayer, restés incolores.

Nous avons fait deux fois cette expérience ; en voici les résultats :

Les leucocytes de sujets syphilitiques, dont le sérum examiné comme témoin était très agglutinant, n'ont jamais provoqué d'agglutination lorsque les tréponèmes mis en leur présence provenaient de fragments syphilitiques sans

(1) Voir l'état actuel de la Conglutination des hématies : Barikine, *Centr. f. Bakt.*, I Abt. Orig. Bd. LVI, h. 2, pp. 150-160.

(2) Nous parlons aussi bien des leucocytes vivants que des cadavres de globules blancs, qui forment la majeure partie de l'exsudat puriforme des lésions syphilitiques.

(3) Meirowsky, *Münch. med. Wchn.*, 1910, n° 27, 5 juillet, p. 1452.

(4) Zweig, *Med. Klinik.*, 1910, n° 21, p. 823.

sérosité. Au contraire, lorsque on mettait en contact de la sérosité pure des accidents, on constatait dans toutes les préparations, que les leucocytes provinssent de sujets syphilitiques ou non, un léger degré d'agglutination.

Ces quelques expériences semblent donc prouver que les leucocytes ne jouent aucun rôle *in vitro* dans l'agglutination des hématies.

c) Sérum. — Nous savons que les agglutinines spécifiques circulent dans le sérum des sujets syphilitiques. Nous avons essayé de savoir si ces anticorps étaient particulièrement attachés à certains des éléments constituants du sérum.

1° *Plasma.* — Il n'existe aucune différence entre le pouvoir agglutinant du sérum et celui du plasma. Nous en avons fait, assez souvent, l'expérience. Les recherches de Dreyer et Walker (1), faites avec une grande précision, montrent que la courbe des agglutinines du sérum retarde légèrement sur celle du plasma, mais ces écarts sont négligeables en pratique.

2° *Sels.* — On admet que si, par dialyse, on enlève les sels minéraux d'un sérum celui-ci perd son pouvoir agglutinant.

Nous avons essayé, à plusieurs reprises, de répéter cette expérience, nous n'avons pu la réussir car les tréponèmes que l'on plaçait ensuite dans le sérum devenaient aussitôt immobiles et gonflés.

3° *Globulines.* — Nous avons isolé les globulines de sérums syphilitiques par divers procédés.

Pour les uns, nous avons eu recours à la filtration en sac de collodion, le sérum étant placé à l'intérieur et du NaCl à l'extérieur de ce sac. Dans ces conditions, on sait que la sérine filtre à travers la membrane avec les sels et que, lorsque la filtration est complète, les globulines se précipitent. Elles sont alors recueillies et séchées au four.

Ces globulines sont ensuite reprises et dissoutes dans différents sérums, syphilitiques ou non. Les tréponèmes que nous avons mis alors en contact avec ces sérums ont tous présenté de *fort beaux agglutinats*, déjà nets en trois heures, nombreux et volumineux en cinq heures, aussi bien en sérum syphilitique que non. Dans deux essais, les microbes étaient devenus trop rapidement inertes, peut-être par défaut d'isotonie du liquide, ils ne se sont pas agglutinés.

D'autres sérums ont été traités par le $SO^4Mg$ jusqu'à précipitation des globulines. Le produit était filtré, et le précipité, desséché, était ensuite redissous dans différents sérums.

La globuline de deux sérums syphilitiques, dissoute en milieu syphili-

(1) Dreyer et Walker, *The J. of Path. a. Bacter.*, v. XIV, n° 1, juillet 1909, pp. 39-48.

tique ou non, a provoqué encore des agglutinats, dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire de façon spécifique.

La globuline provenant d'une malade atteinte de blennorragie n'a pas donné d'agglutinats lorsqu'elle fut dissoute dans un sérum non syphilitique et une agglutination caractéristique quand elle fut mise dans un sérum syphilitique.

Il semble donc que les globulines du sérum peuvent servir de véhicule aux agglutinines syphilitiques (1).

4° *Sérine.* — Nous ne pouvons en dire autant de la sérine. Toutes les fois que nous avons placé des tréponèmes dans le filtrat sur collodion d'un sérum, ils ont très rapidement perdu leur motilité, sont devenus turgescents et ne se sont jamais agglutinés.

5° *Sérosités normales et pathologiques.* — On sait que Levaditi, Ravaut et Yamanouchi (2) ont établi la présence dans le liquide céphalo-rachidien des lipoïdes de la réaction de Wassermann, dans le cas de lésions syphilitiques des méninges. Esmein et Parvu (3) les ont retrouvés dans l'ascite de certaines cirrhoses, Roger et Sabaréanu (4) dans la sérosité du vésicatoire et dans l'épanchement pleurétique de syphilitiques.

Il ne semble pas, d'après les quelques essais que nous avons faits (page 93), que les agglutinines passent dans les secreta et excreta, à travers les épithéliums non lésés, mais l'expérience restreinte que nous en avons ne nous permet pas d'affirmer le fait.

## D. — Mécanisme de l'agglutination des tréponèmes.

Par quel processus les agglutinines syphilitiques provoquent-elles l'agglutination des tréponèmes. C'est là une question délicate, d'une portée générale et pour la solution de laquelle nous ne pouvons apporter que quelques faits accessoires.

§ 1. **Vitalité nécessaire des tréponèmes.** — Nous avons dit que l'agglutination stellaire, seule caractéristique, est liée intimement à la mobilité des tréponèmes ; ceux-ci morts, elle devient impossible.

Nous ne partageons donc pas l'opinion de Levaditi (5), pour lequel « le

(1) C'est aussi les globulines qui exercèrent le pouvoir agglutinant dans les expériences de Nolf, de Falloise, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, v. XVI, 1902, n° 11, pp. 833-841.

(2) Levaditi, Ravaut et Yamanouchi, *Soc. de Biol.*, t. LXIV, n° 16, 9 mai 1908.

(3) Esmein et Parvu, *Soc. de Biol.*, t. LXVI, 23 janv. 1909, n° 3, p. 159.

(4) Roger et Sabaréanu, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 21 janvier 1910.

(5) Levaditi, *la Syphilis*, 1909, p. 210.

processus est dû plutôt à la tendance qu'ont les spirochètes à s'agglomérer spontanément chaque fois qu'ils sont retirés de l'organisme vivant », « propriété commune à la plupart des spirilles pathogènes ».

Certes, nous savons que les tréponèmes quand ils arrivent à la fin de leur vie et que leurs mouvements se ralentissent, présentent une certaine tendance à s'agglomérer en amas irréguliers, en quelque milieu qu'ils soient; les spirilles et les trypanosomes se comportent de même. Mais il faut établir une différence fondamentale entre ces agglomérats, effets d'un enchevêtrement sans ordre, au hasard, avec l'agglutination caractérisée par la disposition stellaire des tréponèmes, des spirilles et des trypanosomes, quand ils sont en contact avec le sérum des sujets infectés par la maladie correspondante.

Le tréponème qui va prendre part à un agglutinat est mobile, il présente des mouvements actifs qui le rapprochent des microbes déjà réunis. C'est là un acte que nous serions tenté d'appeler réfléchi, volontaire, spécialisé dans un but donné. Comment expliquer que nous ayons vu des tréponèmes se retourner de bout en bout au moment de s'agglutiner et présenter au point commun de convergence l'extrémité opposée à celle qu'ils montraient auparavant?

Ainsi, l'agglutination nous paraît être sous la dépendance d'un jeu actif d'échanges entre les fonctions physiologiques du tréponème vivant et les excitations qu'il reçoit du milieu extérieur.

On peut se demander encore si les tréponèmes s'agglutinent parce qu'ils vont mourir, sous l'action des substances bactéricides du sérum, ou bien s'ils s'agglutinent et meurent ensuite. En d'autres termes, l'agglutination est-elle un phénomène corollaire, annexé à l'action des substances bactéricides et par suite accessoire, secondaire ?

Ce que nous venons de dire de la nécessité où sont les tréponèmes d'être mobiles pour pouvoir s'agglutiner répond en partie à cette question. Et d'autre part, nous savons que les tréponèmes agglutinés, sont susceptibles de présenter, pendant plusieurs heures encore, des mouvements actifs (p. 51) avant de mourir; l'action des substances bactéricides serait donc plus lente que celle des agglutinines; mais nous avons montré que, en sérum syphilitique, ces deux processus ne se développent pas simultanément. Certains sérums sont très peu bactéricides et très agglutinants, d'autres sont très agggglutinants et peu bactéricides.

Nous dirons, un peu plus loin, ce qu'on sait des rapports des agglutinines avec les autres anticorps; mais dès maintenant, nous nous croyons autorisé à établir l'indépendance de ces deux processus dans la syphilis. Les agglutinines exercent directement leur action sur les tréponèmes ;

elles n'ont que des rapports de simultanéité avec les autres anticorps.

§ 2. **Rôle du corps microbien.** — Ce qui se passe pour les bacilles ciliés, les spirilles et les trypanosomes montre quelle est l'importance de l'enveloppe microbienne dans le mécanisme de l'agglutination (1).

On sait que le tréponème présente à une extrémité un fin flagellum, parfois double, mais très difficile à colorer. On peut se demander si ce flagelle ne prend pas une part directe à l'agglutination.

Nous avons vu, en cherchant l'analogie entre la syphilis et les trypanosomiases, que, dans les agglutinats stellaires de trypanosomes, les flagelles se trouvent toujours à la périphérie de l'amas, isolés des voisins et mobiles, tandis que les extrémités postérieures sont accolées.

Or, c'est dans cette extrémité postérieure qu'est situé le centrosome et l'on admet généralement que celui-ci, point de départ de la membrane ondulante, constitue le centre actif du trypanosome, l'origine des mouvements.

L'analogie si complète de l'agglutination stellaire dans les trypanosomiases et dans la syphilis nous autorise à penser qu'il peut en être de même pour le tréponème; nos connaissances sur sa morphologie ne sont pas encore assez avancées pour donner un fondement plus sérieux à cette opinion.

## E. — Nature des agglutinines syphilitiques.

C'est là une question d'ordre très général, dont la solution est actuellement encore impossible, même pour des maladies où on peut cependant le plus facilement l'étudier.

Nous voulons seulement montrer qu'il peut exister, au moins en apparence, quelques rapports entre les troubles que la syphilis peut apporter dans le métabolisme organique et ce que l'on sait de la nature des agglutinines.

§ 1. **Métabolisme de la syphilis.** — Les travaux sur le métabolisme de la syphilis ont surtout trait aux corps qui entrent en jeu dans la réaction de Wassermann.

On admet partout aujourd'hui que les principes qui fixent le complément dans cette réaction n'ont rien à faire avec les anticorps syphilitiques. Cette démonstration est fournie par le fait que l'antigène peut n'être pas spécifique, n'avoir aucun rapport avec le tréponème et pourtant fixer le complément par l'intermédiaire de ces anticorps (3). La réaction

(1) Nicoll et Trenel, *Ann. de l'Inst. Past.*, v. XVI, 1902, n° 8, pp. 562-586.
(2) Defalle, *Ann. de l'Inst. Past.*, v. XVI, 1902, n° 8, pp. 595-613.
(3) En dehors des recherches initiales de Landsteiner, Müller et Pötzl (*Wien.*

est grossièrement spécifique, mais ces anticorps peuvent se rencontrer dans d'autres infections qui n'ont aucune parenté avec la syphilis (scarlatine, ictère, etc.).

Cependant leur grande fréquence permet de penser qu'ils entrent dans le métabolisme habituel de la syphilis.

En quoi consistent ces anticorps ?

Peritz (1) a établi que chez 10 syphilitiques à la période secondaire 19 tabétiques et 6 paralytiques généraux, la teneur en lécithine est notablement augmentée dans le sérum et des 2 grammes p. 1.000 normaux, atteint souvent 3 gr. 5 et même 6 gr. 15 chez les paralytiques généraux; par contre, elle diminue dans la moelle osseuse, dans les hématies et dans les matières fécales ; il montre de plus qu'il existe un rapport inverse entre la proportion de lécithine et l'intensité de la fixation du complément en face d'un antigène syphilitique (2). Mott (3) admet aussi l'augmentation de la lécithine ou des lipoïdes voisins, mais il pense que « leur caractère spécifique relève plus de leur quantité que de leur qualité. Les substances qui jouent le rôle d'anticorps dans l'hémolyse sont probablement des dérivés de la cholestérine.

Nous signalerons encore les recherches de Marinesco (4) qui semblent montrer une augmentation des globulines et des nucléo-albumines dans le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques et que l'on peut mettre en évidence par le sulfate d'ammonium.

D'autre part, c'est encore cette lécithine, ou des lipoïdes voisins, qui forme au moins une partie des substances qui entrent dans la composition de l'extrait de foie syphilitique, en même temps que des sels biliaires [Levaditi et Yamanouchi (5) (6)]. Sachs et Rondoni (7) montrent même que cette lécithine est d'autant plus active qu'elle est combinée à des sels tels que l'oléate de soude. Ces travaux ont été confirmés et il semble bien que

*klin. Wchn.*, 1907, p. 1565); de Porgès et Meier (*Berlin, klin. Wchn.*, 1907, p. 1655), de Levaditi (*Soc. de Biol.*, t. LXIV, nos 1, p. 27; 8, p. 349), nous ne citerons, parmi les innombrables travaux sur ce sujet, que l'élégante démonstration de Mutermilch (*Soc. de Biol.*, t. LXVII, n° 25, p. 125, 10 juillet 1909 , qui différencie nettement les véritables anticorps bactériens des pseudo-anticorps de la réaction de Wassermann.

(1) G. Peritz, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.*, t. V, h. 3, 6 janvier 1909, p. 607.

(2) Voir Mohr, *Ver. d. Aerzte*, Halle a. S., 3 févr. 1909, *Münch. med. Wchn.*, 1909, n° 18, p. 946.

(3) Mott, *The Lancet*, 13 févr. 1909, p. 489.

(4) Marinesco, *Réun. biol. de Bucarest*, 18 mars 1909; *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXVI, n° 14, p. 648.

(5) Levaditi et Yamanouchi, *Soc. de Biol.*, t. LXIII, 21 déc. 1907, n° 38.

(6) Consulter à ce sujet l'étude d'ensemble de Browning, Cruickshank et Mac Kenzie, *The J. of Path. a. Bacter.*, v. XIV, n° 4, avril 1910, pp. 484-502.

(7) Sachs et Rondoni, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1909, Bd. I, p. 132.

les anticorps syphilitiques aient pour principale base une union de lécithine et de cholestérine ou de ses sels biliaires. Nous ignorons dans quelle proportion chacun de ces éléments agit sur les autres et sur les produits antigènes.

§ 2. **Rapports des agglutinines avec le métabolisme de la syphilis.** — On sait actuellement qu'il existe des rapports étroits entre les lipoïdes du groupe des lécithines et les agglutinines. Nous renverrons, pour cette étude, aux travaux de Neuberg (1), de Vallet et Rimbaud (2). La lécithine exerce par elle-même un pouvoir agglutinant sur un certain nombre de microbes ; elle augmente le pouvoir agglutinant du sérum d'un animal auquel on l'injecte en même temps qu'un agglutinogène. D'autre part, on ne peut séparer les hémolysines ou les agglutinines d'un ferment lipolytique du sérum (Neuberg).

Or, les lipoïdes voisins de la lécithine sont renfermés en proportion notable dans les globules et Iscovesco (3) a montré, plus précisément, que ces lipoïdes globulaires exerçaient un pouvoir agglutinant net sur les globules. Ces lipoïdes « transforment les savons du sérum en agglutinines » Rappelons-nous encore le rôle des sels biliaires de soude et de l'oléate de soude dans la constitution de l'antigène syphilitique de la réaction de Wassermann.

Nous pouvons, dès lors, nous faire quelque idée de la formation des agglutinines dans la syphilis.

Cette infection s'accompagne d'une augmentation notable des lécithines dans l'organisme ; ces lécithines ou les lipoïdes du même groupe prennent une part active à la formation des agglutinines (peut-être y a-t-il identité entre ces deux groupes de substances). Et ces lipoïdes semblent, en particulier, être d'origine globulaire.

Rapprochant ces notions admises de ce fait que nous avons vu les globulines du sérum syphilitique, dont elles avaient été extraites, conserver le pouvoir agglutinant de ce sérum, nous nous demandons si, avec ces globulines, il n'est point resté à l'intérieur du sac de collodion, des produits d'origine globulaire, du groupe des lipoïdes, non dialysables et qui renfermeraient ces agglutinines (si même il n'y a pas identité entre les deux).

(1) Neuberg, *Biochem. Zeitschr.*, t. XI, 1er juillet 1908, pp. 400-403.
(2) Vallet et Rimbaud, *Soc. de Biol.*, t. LXVIII, n° 7, p. 302, 19 févr. 1910.
(3) Iscovesco, *Soc. de Biol.*, t. LXIV, n° 14, p. 675, 11 avril 1908.

## F. — Rapports des agglutinines avec l'immunité dans la syphilis.

Le pouvoir agglutinant du sérum se dessine au moment où apparaît l'immunité contre la réinfection syphilitique.

A la période du chancre, l'immunité est loin d'être absolue (1), le pouvoir agglutinant est faible et irrégulier.

A la période secondaire, au moment de la roséole et des plaques à type érosif, l'immunité n'est pas encore complète, la réinfection est possible, encore que rare ; le pouvoir agglutinant a certes augmenté, mais il n'est pas encore aussi intense qu'à l'instant où des plaques hypertrophiques, des syphilides papuleuses, des complications viscérales viennent d'apparaître et où l'immunisation est absolue.

Plus tard, l'infection se ralentit, se localise, le taux des agglutinines baisse et, avec lui, l'immunité ; et lorsque le malade arrive à la période tertiaire, en même temps que fléchit le pouvoir agglutinant du sérum, l'immunité peut n'être plus complète, la réinfection est possible.

Le parallélisme est net entre les deux processus.

Et cependant, l'agglutination ne passe point, d'habitude, pour être la marque de l'immunité.

On admet généralement que les agglutinines ont une individualité propre, qu'elles ne confondent pas avec les autres anticorps.

Sleeswijk (2) établit les différences qui les séparent des opsonines (3). Les précipitines, souvent associées aux agglutinines, ne présentent pas avec elles des rapports absolus ; Bezançon et de Serbonnes (4) le constatent pour les anticorps tuberculeux, Gaehtgens (5) pour les anticorps typhiques.

« L'existence de la sensibilisatrice spécifique est indépendante de la présence des agglutinines » [Dopter (6)] ; il peut y avoir hémolyse et fixation du complément sans agglutination. Le fait est établi pour les bacilles dysentériques (Dopter), pour le bacille d'Eberth (Bordet et Gengou, Dubois).

L'indépendance des anticorps est donc admise, et la syphilis nous en offre un nouvel exemple ; l'action bactéricide du sérum peut se disjoindre

(1) M. Pinard, *l'Immunité dans la Syphilis*, thèse Paris, 1910.

(2) Sleeswijk, *Ann. de l'Inst. Past.*, t. XXI, 1907, n° 12, pp. 983-990.

(3) Milhit, Thèse Paris, 1909.

(4) Bezançon et de Serbonnes, *J. de Phys. et de Path. gén.*, t. XI, n° 6, nov. 1909, pp. 1097-1105.

(5) Gaehtgens, *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, I Orig., Bd. IV, 10 févr. 1910, pp. 559-579.

(6) Dopter, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XIX, 1905, n° 12, pp. 753-765.

de son pouvoir agglutinant, la syphilis maligne nous en donne la preuve.

Il semble donc que l'agglutinine ait sa place au milieu des divers anticorps que forme l'organisme en face du tréponème.

Est-ce à dire que l'agglutinine soit destinée à lutter au même titre que les « lysines », précipitines, coagulines, etc., contre le microbe et ses toxines; le fait est possible, vraisemblable même. Mais il nous semble que ces agglutinines n'exercent qu'une action bien peu nocive sur le microbe. On sait que les trypanosomes agglutinés restent cependant infectieux, et nous voyons les tréponèmes réunis en amas stellaires conserver longtemps leur mobilité. L'organisme a d'autres moyens de défense plus énergiques : les « lysines » qui agissent directement sur le microbe et le tuent.

Les agglutinines, à notre impression, paraissent, dans la syphilis, accompagner de près ces anticorps plus actifs, mais elles en restent indépendantes et s'en peuvent disjoindre.

Elles ne prennent qu'une faible part à la lutte contre l'infection; elles n'en sont que l'indice, le reflet.

## CONCLUSIONS DE LA QUATRIÈME PARTIE

1° Les agglutinines syphilitiques ne sont qu'une partie des anticorps opposés par l'organisme au tréponème.

2° Le sérum syphilitique exerce une action destructive directe sur le tréponème, indépendante des agglutinines. Cette action est en rapport avec l'activité clinique de la maladie et avec l'immunisation.

3° Les agglutinines présentent, dans la syphilis, les mêmes caractères généraux que dans les autres infections microbiennes.

4° Les agglutinines se forment, non au niveau des lésions syphilitiques, mais probablement dans les organes leucopoiétiques ; le sérum sanguin est leur unique véhicule.

6° Les agglutinines syphilitiques paraissent être liées aux lipoïdes globulaires.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES (1).

1° Les tréponèmes mis en présence du sérum d'un sujet syphilitique agglutinent suivant une disposition stellaire caractéristique. L'agglutination est suivie de la mort du microbe.

2° Les tréponèmes, mis en présence de milieux artificiels isotoniques ou de sérums humains non syphilitiques, n'agglutinent pas et leur vitalité est plus longue que dans les conditions précédentes.

3° Cette opposition n'est évidente que si on a le soin de ne point introduire, au cours de la réaction, de la sérosité prélevée, en même temps que les tréponèmes, sur les lésions syphilitiques. Cette sérosité a un pouvoir agglutinant, puisqu'elle provient d'un sujet syphilitique. C'est elle qui provoque l'auto-agglutination des tréponèmes. Il faut donc savoir l'éviter.

4° L'agglutination, spécifique, des tréponèmes n'a rien à voir avec leur agglomération, en amas irréguliers, telle qu'elle peut survenir spontanément, au moment de leur mort.

5° Les rapports étroits de la séro-agglutination avec la clinique donnent à cette réaction une valeur diagnostique et pronostique incontestables. Elle reste positive pendant les périodes de latence de la syphilis.

6° Les spirilloses et les trypanosomiases présentent l'analogie la plus complète avec la syphilis, au point de vue de la séro-agglutination ; elles en reproduisent toutes les modalités.

Il y a lieu de séparer les faits d'avec la théorie.

(1) Voir les conclusions spéciales à la fin de chaque partie, pp. 55, 121, 138, 172.

7° La séro-agglutination est liée à la présence d'agglutinines dans l'organisme infecté. Ces agglutinines prennent naissance à distance des lésions syphilitiques, probablement dans l'appareil leucopoiétique.

8° Les agglutinines ne sont qu'une partie des anticorps destinés à lutter contre le tréponème. On peut, à côté d'elles, mettre en évidence l'existence de substances bactéricides qui agissent directement sur le microbe pour le tuer.

9° Les agglutinines sont indépendantes de ces substances bactéricides; elles s'en peuvent disjoindre.

---

Vu :
*Le Président de la thèse,*
DEBOVE.

Vu :
*Le Doyen,*
D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
*Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,*
L. LIARD.

## NOTICE EXPLICATIVE DU TABLEAU A

Colonne I. — Numéro d'ordre.
— II. — Nom de la malade qui a fourni le sérum.
— III. — Manifestations syphilitiques de cette malade au moment des examens. Date du début de la syphilis, ou, à défaut de celle-ci, date du début des manifestations actuelles.
Colonne IV. — Numéro de l'observation dans le répertoire général.
— V. — Nombre d'examens pratiqués avec le même sérum.
— VI. — Date de chaque examen.
— VII. — Traitement suivi par la malade avant chaque examen.
— VIII. — Abondance des tréponèmes dans les préparations à chaque examen.
Colonne IX. — Agglutination des tréponèmes. L'indice Aö signifie qu'il ne s'est pas fait d'agglutination. Les indices $A_1$, $A_2$, $A_3$, $A_4$ signifient que l'agglutination des tréponèmes a été faible ($A_1$), moyenne ($A_2$), forte ($A_3$) ou très intense ($A_4$).
Colonne X. — État des tréponèmes au cours de chaque essai. (Dans les colonnes IX et X. Les chiffres qui suivent l'indice indiquent combien de temps, après la mise en contact des tréponèmes avec le sérum, a été fait l'examen des préparations.)
Colonne XI. — Observations particulières : visibilité des tréponèmes, dégénérescence granuleuse, amas de spirochètes banaux, etc.

N. B. — Les lettres ou chiffres en *italiques* s'appliquent aux essais qui ont été faits en mettant les tréponèmes d'une malade dans le sérum de la même malade (agglutination homolatérale).

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | **I. — Syph** |
| 1 | Mald... | Chancres phagédéniques; début, 7 semaines. | 5 | 1 | 22 févr. | Pas de traitement. | *Assez nombreux* |
| | | | | 2 | 26 févr. | 1 cyanure Hg. | *Peu nombreux* |
| | | | | 3 | 1er mars. | 2 cyanure. | Très nombreux |
| | | | | 4 | 9 avril. | 5 cyan., 6 huile grise | Nombreux. |
| | | | | 5 | 10 avril. | 6 — — | Très nombreux |
| | | | | 6 | 19 avril. | 9 — — | — — |
| | | | | 7 | 21 avril. | 10 — — | — — |
| | | | | 8 | 26 avril. | 12 — — | Peu nombreux |
| 2 | Fab... | Chancre du sein, roséole au début ; début, 1 mois. | 40 | 1 | 19 avril. | Pas de traitement. | Très nombreux |
| | | | | 2 | 24 mai. | 6 piqûres huile grise. | — — |
| | | | | 3 | 28 mai. | 6 h. grise, 2 cyan. | — — |
| 3 | Scéven... | Chancres de la vulve ; début, 12 jours. | 64 | 1 | 24 mai. | Pas de traitement. | Innombrables. |
| | | | | 2 | 28 mai. | 2 cyanure Hg. | *Nombreux.* |
| 4 | Sauv... | Chancre de la vulve ; début quelques jours. | 115 | 1 | 7 févr. | Pas de traitement. | Nombreux, à pe mobiles. |
| 5 | Duch... | Chancre du pénis ; début, 10 jours. | 121 | 1 | 26 févr. | Pas de traitement. | Très nombreux |
| 6 | Jan... | Chancre de la vulve ; début, 3 semaines. | 131 | 1 | 3 sept. | Pas de traitement. | Très nombreux |
| 7 | Filh... | Chancre de la vulve ; début, 1 mois. | 146 | 1 | 18 mai. | 2 huile grise (la dernière de 15 jours). | Nombreux. |
| | | | | | | | **II. — Syphilis secondaire au dé** |
| 1 | Gob... | Chancre de 1 mois : roséole, plaques buccales ; syphilides érosives vulvaires. | 6 | 1 | 22 févr. | Pas de traitement. | Très nombreux |
| 2 | Arn... | Chancre de 1 mois ; plaques muqueuses érosives ; syphilides circinées. | 7 | 1 | 22 févr. | Pas de traitement. | Rares. |
| | | | | 2 | 3 mars. | 2 cyanure. | Très nombreux |
| 3 | Mic... | Syphilides érosives de la vulve ; début ignoré. | 11 | 1 | 15 mars. | 1 h. grise, 5 cyan. | Très nombreux |
| | | | | 2 | 17 mars. | 1 — 6 — | Assez nombreux |
| | | | | 3 | 19 mars. | 1 — 6 — | Rares. |
| | | | | 4 | 20 mars. | 1 — 6 — | Très nombreux |
| 4 | Bir... | Chancre de 3 mois ; plaques aux amygdales. | 22 | 1 | 12 mars. | 6 h. grise. | Très nombreux |
| | | | | 2 | 9 avril. | 6 h. grise, 7 cyan. | Nombreux. |
| | | | | 3 | 26 avril. | — 11 — | Peu nombreux. |
| | | | | 5 | 26 avril. | — 11 — | Très nombreux |
| | | | | 4 | 28 avril. | — 12 — | — — |
| | | | | 6 | 10 mai. | — 16 — | — — |
| | | | | 7 | 12 mai. | — 17 — | — — |
| | | | | 8 | 19 mai. | — 19 — | Rares. |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| **imaire.** | | |
| 50 minutes ; $A_2$ 24 heures. | Mobiles, 50 min. ; immobiles 24 h. | |
| 35 minutes et 24 heures. | Immobiles 35 minutes. | Déroulés 35 minutes. |
| 1 h. 20. | Peu mobiles 1 h. 20. | |
| 1 heure. | — 1 heure. | |
| 2 h. 40 ; boucles. | Mobiles 2 h. 40. | |
| 40 minutes ; $A_4$ 7 heures. | — 40 min. ; immob. en 7 h. | |
| 2 h. 30. | — 2 h. 30. | |
| 1 h. 30. | Très mobiles 1 h. 30. | Fins. |
| 1 h. 35 ; $A_2$ 1 h. 40. | Mobiles 1 h. 35 ; immobiles 7 h. | Fins 1 h. 35 ; quelques granuleux 7 heures. |
| 1 h. 25. | — 1 h. 25. | |
| en 50 minutes. | — 50 minutes. | |
| en 1 h. 10 et 3 heures. | Mobiles 1 h. 10 et 3 heures. | |
| en 1 heure ; $A_2$ en 4 heures. | — 1 h. et 4 heures. | |
| en 15 minutes. | Presque tous immobiles en 15 minutes. | |
| 15 minutes, 2 h. 10, 25 heures (étuve entre 1 et 2 heures). | Très mobiles 15 min. et 2 h. 10. | Rares et déroulés 25 h. |
| 2 heures. | Mobiles 2 heures. | |
| 3 heures. | Mobiles 3 heures. | |
| **séole, plaques érosives**). | | |
| 12 et 27 minutes ; $A_2$ 1 heure (20 minutes d'étuve). | Mobiles 1 heure ; immob. 20 et 48 h. | Convulsifs 12 minutes. |
| 5 heures. | Mobiles 5 heures. | |
| 15 minutes, 1 h. 20, 2 h., 24 h. | — 15 minutes, convulsifs 1 h. 20, 2 heures ; morts 24 h. | Dégénérés 24 heures. |
| 45 minutes et 5 heures. | Mobile 45 minutes et 5 heures. | Quelques agglut. de spirilles. |
| 35 minutes et 23 heures. | Immobiles et dégénérés 23 heures. | |
| boucle 30 minutes. | | Lame non lutée. |
| 55 minutes ; $A_3$ 2 heures. | Mobiles 55 minutes et 2 heures. | |
| 50 minutes et 3 jours. | Mob. 50 m. ; étoiles inertes 3 jours. | |
| étoile en 50 minutes. | — 50 minutes. | |
| en 1 h. 10. | — 1 h. 10. | Fins 1 h. 10. |
| uelques boucles en 3 h. 45. | Peu mobiles 3 h. 45. | Très fins 3 h. 45. |
| ($A_0$ dans 2e lame) en 1 h. 50. | Mobiles 1 h. 50. | |
| 5 minutes, 2 jours. | — 5 minutes ; morts 2 jours. | Granuleux 2 jours. |
| ($A_0$ dans 2e lame) en 1 h. 40. | Très mobiles 1 h. 40. | |
| 1 heure. | Mobiles 1 heure. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | Stoph... | Plaques érosives de la vulve. | 23 | 1 | 15 mars. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| 6 | Jub.,. | Roséole floride, quelques plaques vulvaires. | 24 | 1 | 17 mars. | Pas de traitement. | Assez nombreux. |
| 7 | Lis... | Roséole floride de quelques jours. | 27 | 1 | 19 mars. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| | | | | 2 | 20 mars. | 1 cyanure. | Très nombreux. |
| 8 | Gil... | Roséole ; plaques buccales ; syphilis de 6 semaines. | 37 | 1 | 5 avril. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 7 avril. | 2 cyanure Hg. | — — |
| | | | | 3 | 17 avril. | 6 — — | Nombreux. |
| | | | | 4 | 19 avril. | 7 — — | Très nombreux. |
| | | | | 5 | 21 avril. | 8 — — | — — |
| | | | | 6 | 23 avril. | 9 — — | — — |
| | | | | 7 | 30 avril. | 11 — — | — — |
| 9 | Bruch... | Roséole en disparition. | 54 | 1 | 19 avril. | 6 h. grise récentes. | Très nombreux. |
| 10 | Or... | Plaques buccales. | 55 | 1 | 19 avril. | 3 h. grise récentes. | Très nombreux. |
| 11 | Ber... | Roséole en disparition. | 56 | 1 | 19 avril. | 3 h. grise récentes. | Très nombreux. |
| 12 | Rem... | Syphilides érosives de la vulve. | 57 | 1 | 19 avril. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| 13 | Lec... | Syphilides érosives de 4 mois. | 65 | 1 | 24 mai. | 6 h. grise. Pas de trait. dep. 2 mois. | *Très nombreux.* |
| | | | | 2 | 24 mai. | — — | Rares. |
| | | | | 3 | 26 mai. | — — | Assez nombreux |
| | | | | 4 | 28 mai. | — — | Nombreux. |
| | | | | 5 | 28 mai. | — — | — |
| 14 | Larb... | Syphilides érosives buccales et vulvaires de 15 jours. | 67 | 1 | 28 mai. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| | | | | 2 | 28 mai. | — — | — |
| | | | | 3 | 31 mai. | 1 cyanure Hg. | Très nombreux. |
| | | (Enceinte de 5 mois). | | 4 | 9 juillet. | 2 cyanure, 1 série. | Nombreux. |
| 15 | Saint... | Roséole, syphilides érosives vulvaires de 15 jours. | 68 | 1 | 31 mai. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| | | | | 2 | 4 juin. | 1 cyanure Hg. | — |
| | | | | 3 | 28 juin. | 7 — — | Peu nombreux. |
| | | | | 4 | 30 juin. | 8 — — | Très nombreux. |
| | | | | 5 | 5 juillet. | 10 — — | — — |
| | | | | 6 | 9 juillet. | 12 — — | — — |
| 16 | Goul.... | Roséole de 3 semaines. | 69 | 1 | 31 mai. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 4 juin. | 2 cyanure Hg. | *Très nombreux.* |
| | | | | 3 | 9 juin. | 4 — | Nombreux. |
| | | | | 4 | 28 juin. | 11 — | Assez nombreux. |
| 17 | Grang... | Syphilides érosives de 15 jours. | 71 | 1 | 31 mai. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 31 mai. | — | Nombreux. |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| minutes ; $A_3$ 5 h. 20. | Mobiles 40 min. ; peu mob. 5 h. 20. | |
| minutes, 24 heures. | Mobiles 50 minutes. | |
| mip. 1 étoile 2 h., $A_3$ 3 h.<br>. 40. | Mobiles 30 min., 2 heures, 3 heures.<br>Mobiles 1 h. 40. | |
| minutes ; $A_4$ 2 m. 25 et 6 h.<br>minutes.<br>minutes et 1 heure.<br>. 15 ; boucles 1 h. 25 ; $A_3$ 6 h. 20.<br>. 20.<br>elques boucles 1 h. 15.<br>nin. ; 1 h. 25 ; $A_4$ 1,7 jours. | Mobiles 35 min. et 2 h. 25 ; morts 6 heures.<br>— 55 minutes.<br>— 1 heure.<br>— 1 h. 15, 6 heures.<br>— 2 h. 20.<br>— 1 h. 15.<br>— 1 h. 25 ; morts 1,7 jours. | Quelques granuleux 6 h. |
| 4 heures. | Fins, déroulés ou convulsifs en 4 h. | |
| . 42. | Mobiles 1 h. 42. | |
| . 45 nombr. faisceaux 3 h. 45. | Morts déroulés 3 h. 45. | |
| es boucles 3 h. 40. | Mobiles, convulsifs 3 h. 45. | Fins. |
| minutes ; *$A_4$ 4 heures.*<br>eures.<br>ues boucles 1 h. 30 (après<br>age à NaCl) $A_4$ 1 h. 40.<br>minutes ; $A_3$ 2 h. 30.<br>. 3. | Mobiles 4 heures.<br>Peu mobiles, granuleux 2 heures.<br>Mobiles 1 h. 30.<br>— 2 h. 30.<br>— 1 h. 3. | |
| minutes et 3 h. 30.<br>minutes.<br>nin. ; $A_4$ 2 h. 25 (très nom-<br>uses boucles et étoiles).<br>minutes. | Mobiles 3 h. 30.<br>— 55 minutes.<br>— 29 minutes et 2 h. 25.<br>— 28 minutes. | |
| minutes.<br>minutes ; $A_2$ 2 h. 10.<br>. 5 (après lavage à NaCl).<br>min. (après lavage à NaCl).<br>. 7.<br>. 5 et 2 heures. | Mobiles 38 minutes.<br>— 2 h. 10.<br>— 1 h. 5.<br>— 45 minutes.<br>— 1 h. 7.<br>— 1 h. 5 et 2 heures. | |
| 1 h. 15 (nombr. boucles).<br>1 h. ; $A_3$ 1 h. 45.<br>1 h. 20.<br>45 min. (après lavage à NaCl). | Mobiles 1 h. 15.<br>— 1 h. 45.<br>— 1 h. 20. | |
| minutes et 2 h. 20.<br>. 9. | Mobiles 2 h. 20.<br>— 1 h. 9. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | Lecl... | Roséole ; syphilides érosives de 1 mois (chancre ?). | 72 | 1 | 9 juin. | Pas de traitement. | Très nombre |
| 19 | Pons... | Syphilides vulvaires érosives venant d'apparaître. | 76 | 1<br>2<br>3 | 2 juillet.<br>2 juillet.<br>5 juillet. | Pas de traitement.<br>—<br>1 cyanure Hg. | Très nombre<br>—<br>— |
| 20 | Dub... | Syphilides vulvaires de 15 jours. | 79 | 1<br>2<br>3 | 5 juillet.<br>9 juillet.<br>12 juill. | Pas de traitement.<br>1 cyanure Hg.<br>— | Nombreux<br>Très nombre<br>— |
| 21 | Teis... | Syphilides érosives vulvaires de 20 jours et linguales. | 81<br>voir<br>127 | 1<br>2<br>3 | 12 juill.<br>12 juill.<br>16 juill. | 1 h. grise il y a 7 jours.<br>—<br>1 cyanure Hg. | Peu nombre<br>Très nombre<br>Innombrable |
| 22 | Wab... | Plaques buccales ; syphilis de 4 mois. | 84 | 1 | 21 juill. | 2 h. grise anciennes. | Très nombre |
| 23 | Will... | Syphilides érosives vulvaires. | 93 | 1 | 19 nov. | Pas de traitement. | Peu nombre |
| 24 | Claus... | Syphilides érosives ; vulve et paumes. | 101 | 1 | 15 octob. | 4 h. grise ; 0,45 de (606) le 1er novembre. | Peu nombre |
| 25 | Peyr... | Syphilides buccales de 1 mois. | 105 | 1 | 15 octob. | 0.50 de 606) le 24 octobre. | Peu nombre |
| 26 | Ler... | Syphilides érosives vulvaires de 3 mois. | 114 | 1<br>2 | 5 févr.<br>6 févr. | 2 cyanure Hg.<br>3 — | Assez nomb<br>Nombreux |
| 27 | Call... | Syphilides érosives de la bouche ; début de la syphilis, 3 mois. | 118 | 1 | 19 févr. | Pas de traitement. | Très nombre |
| 28 | Gilb... | Plaques buccales (considérées au début comme non syphilitiques). | 126 | 1<br>2 | 16 avril.<br>16 avril. | Pas de traitement.<br>— | Innombrabl<br>Très nombre |
| 29 | Teiss... | Roséole au début ; syphilides linguales de 10 jours (considérée au début comme non syphilitique). | 127<br>voir<br>81 | 1<br>2 | 30 juin.<br>30 juin. | Pas de traitement.<br>— | Nombreux<br>Très nombre |
| 30 | Bourd... | Roséole, céphalée. | 128 | 1 | 21 juill. | Pas de traitement. | Très nombre |
| 31 | Fost... | Roséole au début ; chancre de 3 semaines. | 133 | 1 | 3 sept. | 3 piq. d'huile grise. | Nombreu |
| 32 | Mont... | Roséole au début ; syphilis de 4 semaines. | 131 | 1 | 3 sept. | Pas de traitement. | Nombreu |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| 8 minutes et 2 h. 8. | Mobiles 2 h. 8. | |
| 0 minutes.<br>5 minutes ; $A_2$ 2 heures.<br>h. 8 ; $A_3$ 1 h. 20. | Mobiles 50 minutes.<br>— 35 minutes, 2 heures.<br>— 1 h. 20. | |
| h. 40.<br>h. 15 , 2 h. 15.<br>0 minutes ; 2 h. 10 ; $A_4$ 2 h. 20 (quelques boucles). | Mobiles 1 h. 40.<br>— 2 h. 15.<br>— 2 h. 20. | |
| h. 20.<br>5 minutes ; $A_4$ 2 h. 30.<br>heure ; $A_4$ 1 h. 30. | Mobiles 2 h. 30. | |
| 0 minutes (1 boucle). | | |
| heures. | Morts déroulés 4 heures. | |
| heures. | Morts 5 heures. | |
| h. 30. | Morts, granuleux 5 h. 30. | |
| minutes.<br>8 minutes. | Mobiles 20 min. ; 1 trép. meurt en 20 minutes.<br>— 48 minutes et 4 heures. | |
| 5 minutes ; $A_3$ 1 h. 40 (après 1 heure d'étuve). | Immobiles 1 h. 40. | Granuleux 1 h. 40. |
| h. 20 et 4 h. 25.<br>n 3 h. 50. | Mobiles 4 h. 25. | |
| en 2 h. 15 (lavage à NaCl).<br>en 55 minutes ; $A_4$ en 2 h. 40 (lavage à NaCl). | Mobiles 2 h. 15.<br>— 2 h. 40. | |
| 40 minutes. | Mobiles 40 minutes. | |
| 2 heures. | Mobiles 2 heures. | |
| 2 h. 5. | Mobiles 2 h. 5. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 | Casen... | Syphilides érosives vulvaires; syphilis de 6 semaines. | 138 | 1 | 16 mai. | Pas de traitement. | Très nombreu |
| 34 | Sir... | Syphilides érosives vulvaires; syphilis de 3 mois. | 139 | 1 | 16 mai. | Pas de traitement. | Très nombreu |
| 35 | Dup... | Roséole ; plaques vulvaires; syphilis de 5 semaines. | 140 | 1 | 16 mai. | 0,45 de 606 le 6/5. 0,40 de 606 le 13/5. | Très nombreu |
| 36 | Tin... | Syphilides érosives de la vulve, roséole ; syphilis de 6 semaines. | 145 | 1 | 18 mai. | 0,50 de 606, le 30/4. | Très nombreu |

## III. — Syphilis flo

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Bern... | Iritis ; syphilis de 7 mois. | 4 | 1 | 17 févr. | 1 série IIg. 7 cyan. | Très nombreu |
| | | | | 2 | 19 févr. | — 8 — | — |
| | | | | 3 | 22 févr. | — 9 — | Nombreux. |
| | | | | 4 | 26 févr. | — 11 — | Très nombreu |
| | | | | 5 | 5 mars. | — 13 — | — |
| | | | | 6 | 13 mars. | — 14 — | — |
| | | | | 7 | 17 mars. | — 16 — | Nombreux. |
| | | | | 8 | 20 mars. | — 18 — | Très nombreu |
| | | | | 9 | 24 mars. | — 19 — | Nombreux. |
| 2 | Stro... | Syphilides hypertr. de la face, depuis 2 mois. Syphilides hypertr. vulvaires plus récentes. | 8 | 1 | 26 févr. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| | | | | 2 | 1er mars. | 2 cyanure. | — |
| | | | | 3 | 3 mars. | 3 — | Très nombreu |
| | | | | 4 | 5 mars. | 3 — | — |
| | | | | 5 | 13 mars. | 7 — | Nombreux. |
| | | | | 6 | 17 mars. | 9 — | Très nombreu |
| | | | | 7 | 19 mars. | 10 — | — |
| | | | | 8 | 20 mars. | 11 — | Nombreux. |
| | | | | 9 | 24 mars. | 12 — | — |
| | | | | 10 | 25 mars. | (série de la veille). | Rares. |
| | | | | 11 | 5 avril. | 14 cyanure. | Nombreux. |
| | | | | 12 | 10 avril. | 17 — | Très nombreu |
| 3 | Brous... | Syphilides hypertr. vulvaires de 2 mois (début de la syphilis ?) | 9 | 1 | 3 mars. | Pas de traitement. | Très nombreu |
| 4 | Clém... | Syphilides hypertr. de la vulve. Syphilis acnéiforme. Syphilis de 3 mois. | 12 | 1 | 5 mars. | 2 h. grise. | Nombreux. |
| | | | | 2 | 12 mars. | — 3 cyanure. | Très nombreu |
| | | | | 3 | 12 mars. | (sérum lactescent). | — |
| | | | | 4 | 13 mars. | 2 h. grise, 4 cyanure. | Nombreux. |
| | | | | 5 | 13 mars. | (série de la veille). | Très nombreu |
| | | | | 6 | 15 mars. | — du 12/3). | — |
| | | | | 7 | 15 mars. | — du 13/3). | — |
| | | | | 8 | 17 mars. | 6 cyanure. | — |
| | | | | 9 | 19 mars. | 7 cyanure. | — |
| | | | | 10 | 24 mars. | 9 — | — |
| | | | | 11 | 5 avril. | 12 — | — |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| ) minutes, $A_2$ 2 h. 15. | Mobiles 2 h. 15. | |
| 5 minutes, $A_4$ 3 heures. | Mobiles 3 heures. | |
| ) minutes, $A_3$ 2 h. 45. | Mobiles 2 h. 45. | |
| h. 10. | Mobiles 3 h. 10. | |

**nfiltrées.**

| | | |
|---|---|---|
| ) minutes et 1 h. 40. | Très mobiles 1 h. 40. | |
| 5 minutes ; $A_1$ 2 h. 40. | Mobiles 2 h. 40. | |
| 5 minutes, 24 heures. | Immobiles 24 heures. | |
| ) minutes. | Convulsifs 20 m. Ass. mob. 35 m. | |
| ) minutes, $A_1$ 1 h. 35. | Mob. 20 ; la plupart mob. 1 h. 35. | Quelques granul. 1 h. 35. |
| h. 25. | Mobiles 1 h. 25. | Déroulés 1 jour. |
| ' min., 2 heures, 24 heures. | — 2 h. Immob. 1 jour. | Fins 1 h. 45. |
| ) min., 1 h. 45 ; $A_2$ 2 h. 35. | — 2 h. 35. | — 35 minutes. |
| ) minutes, 3 h. 10. | Immobiles 3 h. 10. | Gros 3 h. 10. |
| ) minutes ; $A_3$ 24 heures. | Mobiles 30 min., morts 24 heures. | Fins 30 minutes. |
| ) minutes. | Peu mobiles 40 minutes. | — 40 minutes. |
| ) min. ; $A_3$ 1 h. 25, 3 h. 15 ; $A_4$ 1 jour. | Très mobiles 10 min. qq. morts 1 h. 25. | — jonchets 1 h. 25. |
| ) minutes ; $A_3$ 1 h. 30. | Mobiles 1 h. 30. | |
| ) minutes. | — 40 minutes. | Gran. prot. abd. fins 24 h. |
| 5 minutes ; $A_2$ 24 heures. | Immobiles 24 heures. | |
| 5 minutes, 2 h. 20. | Mobiles 2 h. 20. | |
| 5 minutes ; $A_4$ 2 heures. | — 2 heures. | |
| 5 minutes. | — 35 minutes. | |
| 5 minutes. | | Très fins, pâles. |
| ) min., 3 h. 20 ; $A_4$ 20 heures. | — 3 h. 20. | |
| h. 35 ; $A_3$ 3 h. 20. | — 3 h. 20. | |
| ) min., 2 heures, 2 h. 35. | Mobiles 10 min., à peine mob. 2 h. | |
| 5 minutes. | Mobiles 45 minutes. | |
| h. 30. | — 1 h. 30. | |
| 5 min., 50 minutes. | — 50 minutes. | |
| ) minutes et 2 heures. | A peine mobiles 2 heures. | |
| ) minutes ; 1 h. 50. | Mobiles 1 h. 50. | |
| 5 min. ; $A_4$ (2 agglut., 5 h.). | — 35 min., morts 5 heures. | Granuleux 5 h. |
| 5 minutes ; 5 h. | — 25 min., morts 5 heures. | |
| 5 minutes ; $A_4$ 1 h. 25 ; $A_3$ 24 h. | — 1 h. 25 ; morts 24 heures. | |
| ) minutes. | — 40 minutes. | |
| 5 minutes ; $A_3$ 1 h. 30 ; $A_4$ 2 h. | Mobiles 2 heures. | Très fins 15 minutes. |
| ) minutes ; $A_3$ 3 h. 10. | — 3 h. 10. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | Clém... (*suite*). | Syphilides hypertr. de la vulve. Syphilis acnéiforme. Syphilis de 3 mois. | 12 | 12 | 9 avril. | 14 cyan. IIg. | Très nombre |
| | | | | 12 | 10 avril. | — | — |
| | | | | 14 | 12 avril. | 15 — | — |
| | | | | 15 | 16 avril. | 16 — | — |
| | | | | 16 | 18 avril. | — | — |
| | | | | 17 | 21 avril. | — | — |
| | | | | 18 | 23 avril. | — | — |
| | | | | 19 | 24 avril. | — | Nombreux |
| | | | | 20 | 26 avril. | — | — |
| | | | | 21 | 30 avril. | 18 — | Innombrabl |
| | | | | 22 | 12 mai. | 20 — | Très nombre |
| | | | | 23 | 19 mai. | 21 — | — |
| | | | | 24 | 21 juill. | 28 — 3h. gr. | — |
| 5 | Lev... | Roséole; plaques hypertrophiques vulvaires. Syphilis de 3 mois. | 13 | 1 | 5 mars. | 9 huile gr. 1 cyan. | Nombreux |
| | | | | 2 | 12 mars. | — 3 — | *Très nombre* |
| | | | | 3 | 13 mars. | — 4 — | *Assez nombre* |
| | | | | 4 | 15 mars. | — — | *Très nombre* |
| | | | | 5 | 15 mars. | (sérum du 13/3). | — |
| | | | | 6 | 17 mars. | — 5 — | — |
| | | | | 7 | 20 mars. | — 6 — | — |
| | | | | 8 | 5 avril. | — 8 — | Assez nombr |
| 6 | Duch... | Syphilis rénale. Syphilis de 1 an. | 17 | 1 | 12 mars. | Traitement actif de 1 mois. | Nombreux |
| 7 | Caz... | Syphilides buccales, arthropathies. Syph. de 18 mois | 19 | 1 | 12 mars. | Frictions récentes. | Nombreux |
| 8 | Bert... | Roséole de 1 an. | 21 | 1 | 5 mars. | Pas de traitement. | Assez nombr |
| 9 | Laur... | Roséoles, plaques hypertrophiques de la vulve. | 28 | 1 | 19 avril. | 5 cyanures récents. | Très nombre |
| 10 | Fauv... | Iritis ; syphilis papuleuse de la face; syph. de 18 mois. | 29 | 1 | 22 mars. | Traitement interm. | Rares. |
| | | | | 2 | 19 avril. | 5 cyanures. | Très nombre |
| 11 | Rich... | Plaques hypertroph. de la vulve, début 4 semaines. | 38 | 1 | 19 avril. | 2 huile gr. 1 cyan. | *Très nombre* |
| | | | | 2 | 23 avril. | — 3 — | — |
| | | | | 3 | 26 avril. | — 4 — | Rares. |
| | | | | 4 | 26 avril. | — 4 — | *Très nombre* |
| 12 | Val... | Roséole en voie de dispar.; syphilides de 4 mois. Plaq. hypertr. | 41 | 1 | 19 avril. | 1 huile gr. de 7 jours. | Très nombre |
| 13 | No... | Roséole en dispar.; syphilis de 5 semaines; plaq. hyp. de la vulve. | 44 | 1 | 19 avril. | 5 huile grise. | Très nombre |
| 14 | Phil... | Roséole, plaq. vulv. céphalée. Syphilis de 2 ans. | 49 | 1 | 19 avril. | 4 séries huile grise. | Très nombre |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| $A_1$ 2 heures ; $A_3$ 3 h. 30. | Convulsifs 2 heures ; 3 h. 30. | |
| $A_2$ 2 h. 35. | Mobiles 2 h. 35. | |
| $A_1$ 1 h. 05 ; $A_3$ 8 heures. | — 1 h. 5 ; immob. 8 h. | |
| $A_3$ 3 h. 45. | — 3 h. 45. | |
| $A_4$ 4 heures. | — 4 heures. | |
| $A_0$ 3 heures. | — 3 heures. | Très fins 3 heures. |
| $A_1$ 1 heure. | — 1 heure. | Très fins 1 heure. |
| $A_0$ 2 h. 25. | — 2 h. 25. | |
| $A_0$ 1 h. 25 ; 3 heures. | La plupart déroulés 1 h. 25. | Fins 1 h. 25. Très fins 3 h. |
| $A_2$ 1 h. 40 ; $A_3$ 2 h. 40. | Mobiles 2 h. 40. | |
| $A_0$ 50 minutes. | — 50 minutes. | |
| $A_4$ 1 h. 5. | — 1 h. 5. | |
| $A_1$ 5 minutes. | — 5 et 10 minutes. | |
| $A_0$ 10 minutes. | Mobiles 10 minutes. | |
| $A_3$ 55 minutes. | — 55 minutes. | Pâles 55 minutes. |
| $A_0$ 30 minutes. | — 30 minutes. | |
| $A_1$ 35 minutes ; $A_2$ 5 h. 25. | — 35 min. Peu mob. 5 h. 25. | |
| $A_0$ 15 minutes ; 5 heures. | — 15 min. quelques convulsifs 5 heures. | |
| $A_0$ 55 minutes ; 2 heures ; 24 h. | Peu mobiles 55 minutes. | Gran. 55 min. déroul. 2 h. |
| $A_0$ 25 min. ; 1 h. 25 (1 aggl. 1 h. 25. | Mobiles 1 h. 25. | Fins 25 minutes. |
| $A_0$ 25 minutes ; 1 jour ; $A_2$ 2 jours. | — 25 min. Morts 2 jours. | Gran. 1 j. Ts dégén. 2 jours. |
| $A_0$ 35 minutes ; $A_2$ 2 heures. | Mobiles 2 heures. | Sérum très lactescent. |
| $A_1$ 20 minutes. | Peu mobiles 20 minutes. | Très pâles 20 minutes. |
| $A_0$ 50 minutes. | Immobiles 50 minutes. | Granuleux 50 minutes. |
| $A_4$ 4 heures. | Morts 4 heures. | |
| $A_0$ 5 heures. | Morts 5 heures. | Granuleux 5 heures. |
| $A_2$ 1 heure ; $A_4$ 7 heures. | Peu mobiles 1 h. immob. 6, 7 h. | Beaucoup gran. 6 heures. |
| $A_1$ 3 h. 30. | Convulsifs ou morts 3 h. 30. | Déroul. 3 h. 30. |
| $A_0$ (1 étoile) 3 h. 30. | Mobiles 3 h. 30. | Fins 3 h. 30. |
| $A_0$ 55 minutes. | Immobiles 55 minutes. | Granuleux 55 minutes. |
| $A_0$ 3 h. 40 (nombr. compas, quelques globules). | Immobiles 3 h. 40. | |
| $A_0$ 1 h. 45 ; $A_3$ 5 h. 35. | Mobiles 1 h. 45 ; morts 5 h. 35. | Quelques étoiles en dégén. 5 h. 35. |
| $A_3$ 4 h. 15. | Convulsifs 4 h. 15. | Nombreux déroulés 4 h. 15. |
| $A_0$ 1 h. 35. | Mobiles 1 h. 35. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | Bous... | Syphilides hyp. de la face. Syphilis de 9 mois. | 52 | 1 | 19 avril. | 8 h. grise au début. | Très nombreux. |
| 16 | Kol... | Syphilides de la vulve améliorées. Syphilis de 5 mois. | 53 | 1 | 19 avril. | 5 huile gr. récentes. | Assez nombreux. |
| 17 | Laf... | Roséole de retour ; syphilis de 1 an. | 60 | 1 | 19 avril. | 100 huile grise. | Nombreux. |
| 18 | Jac... | Iritis ; syphilides séborrhéiques; début apparent, 1 mois. | 61 | 1 | 26 avril. | 2 cyanure. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 28 avril. | 3 — | *Très nombreux.* |
| | | | | 3 | 3 mai. | 5 — | Nombreux. |
| | | | | 4 | 5 mai. | 6 — | Peu nombreux. |
| | | | | 5 | 17 mai. | 11 — | Très nombreux. |
| | | | | 6 | 21 mai. | 12 — | — |
| | | | | 7 | 24 mai. | 13 — | Nombreux. |
| | | | | 8 | 24 mai. | 13 — | Très nombreux. |
| | | | | 9 | 28 mai. | 15 — | Nombreux. |
| 19 | Mang... | Plaques hyp. de la vulve ; plaq. de la bouche ; début apparent, 2 mois. | 63 | 1 | 12 mai. | Pas de traitement. | *Nombreux.* |
| | | | | 2 | 17 mai. | — | Innombrables. |
| | | | | 3 | 19 mai. | 1 cyanure Hg. | Assez nombreux |
| | | | | 4 | 21 mai. | 2 — | Nombreux. |
| | | | | 5 | 24 mai. | 3 — | Très nombreux |
| 20 | Coff... | Plaques hyp. de la vulve ; céphalée ; plaq. de la bouche ; début app. 3 sem. | 66 | 1 | 24 mai. | Pas de traitement. | *Très nombreux.* |
| | | | | 2 | 26 mai. | — | *Peu nombreux.* |
| | | | | 3 | 28 mai. | — | Très nombreux. |
| | | | | 4 | 28 mai. | — | — |
| | | | | 5 | 31 mai. | 1 cyanure Hg. | — |
| | | | | 6 | 7 juin. | 2 — | Assez nombreux |
| 21 | Paq... | Plaques éros. et hyp. vulv. ; roséole, début ; syph. de 4 semaines. | 70 | 1 | 4 juin. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 11 juin. | 1 cyanure. | — |
| | | | | 3 | 30 juin. | 3 — | — |
| 22 | Raym... | Plaques hypertr. de la vulve ; début apparent, 2 mois. | 73 | 1 | 11 juin. | Pas de traitement. | *Très nombreux.* |
| | | | | 2 | 30 juin. | 1 cyanure. | Très nombreux. |
| | | | | 3 | 12 juill. | 6 — | — |
| 23 | Jam... | Plaques hyp. de la vulve ; début app. 1 mois. | 77 | 1 | 30 juin. | Pas de traitement. | *Très nombreux.* |
| | | | | 2 | 2 juillet. | — | *Assez nombreux.* |
| | | | | 3 | 5 juillet. | — | *Très nombreux.* |
| | | | | 4 | 5 juillet. | (plasma). | — |
| | | | | 5 | 9 juillet. | Pas de traitement. | — |
| | | | | 6 | 23 juill. | — | *Nombreux.* |
| | | | | 7 | 26 juill. | — | — |
| 24 | Cayz... | Plaques hyp. de la vulve ; début app. 2 mois. | 78 | 1 | 2 juillet. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| | | | | 2 | 5 juillet. | — | — |
| | | | | 3 | 9 juillet. | — | — |
| | | | | 4 | 12 juill. | 1 cyanure. | *Innombrables.* |
| | | | | 5 | 23 juill. | 5 — | Nombreux. |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| 1 h. 8; 7 heures ; 18 heures. | Mobiles 7 heures, morts 18 heures. | Nombreux faisceaux 18 h. Souvent déroulés. Granuleux 18 heures. |
| 6 h. 45. | Morts 6 h. 45. | Déroulés 6 h. 45. |
| 1 h. 33. | Convulsifs 1 h. 33. | |
| 50 minutes.<br>2 h. 40.<br>25 min., $A_4$ 2 h. (quelques boucles 25 min.).<br>40 min. ; $A_2$ 3 h. (nombreuses boucles).<br>55 minutes.<br>18 min. ; $A_4$ 23 min. 1 h. 10.<br>1 h. 10; $A_2$ 2 h. 10.<br>1 h. 30.<br>40 minutes ; $A^2$ 3 h. 30. | Mobiles 50 minutes.<br>— 2 h. 40.<br>Très mobiles 20 min. ; mob. 2 h.<br>Mobiles 3 heures.<br>— 55 minutes.<br>— 1 h. 10.<br>— 2 h. 10.<br>— 1 h. 30.<br>— 3 h. 30. | Très fins 50 minutes. |
| 1 h. 5.<br>40 minutes ; $A_4$ 1 h. 30.<br>50 minutes ; $A_3$ 2 heures.<br>30 minutes ; $A_4$ 2 h. 35.<br>50 minutes ; 1 h. 40. | Mobiles 1 h. 5.<br>— 1 h. 30.<br>— 2 heures.<br>— 2 h. 35.<br>— 50 minutes ; 1 h. 40. | |
| 1 h. 45.<br>1 h. 30 (après lavage à NaCl).<br>1 heure.<br>1 h. 35.<br>1 h. 10.<br>1 h. 50. | Mobiles 1 h. 45.<br>— 1 h. 30.<br>— 1 heure.<br>— 1 h. 35.<br>— 1 h. 10.<br>— 1 h. 50. | |
| 1 h. 10 ; $A_4$ 1 h. 50.<br>31 minutes.<br>2 h. 40. | Mobiles 1 h. 50.<br>— 31 minutes.<br>— 1 h. 40. | |
| 30 minutes.<br>57 min. (après lavage à NaCl)<br>2 h. 40.<br>25 min. ; $A_3$ 2 h. 15. | Très mobiles 30 minutes.<br>Peu mobiles 2 h. 40.<br>Mobiles 2 h. 15. | |
| 50 minutes ; 2 h. 30.<br>1 h. 50.<br>1 h. et 3 h. 10.<br>1 heure ; $A_3$ 3 h. 10.<br>42 minutes.<br>20 minutes ; 1 h. 40.<br>1 h. 10. | Mobiles 2 h. 30.<br>— 1 h. 50.<br>— 3 h. 10.<br>— 3 h. 10.<br>— 42 minutes.<br>— 1 h. 40.<br>— 1 h. 10. | Fins 1 h. 50.<br>Peu nombreux 3 h. 10. |
| 40 minutes, et 1 heure.<br>1 h. 7.<br>40 minutes.<br>28 min. ; $A_4$ 2 h. 20.<br>15 min. ; $A_2$ 2 h. 10. | Mobiles 1 heure.<br>— 1 h. 7.<br>— 40 minutes.<br>— 2 h. 20.<br>— 2 h. 10. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | Volt... | Plaques hyp. de la vulve ; syphilis de 2 mois. | 86 | 1<br>2 | 23 juill.<br>26 juill. | Pas de traitement.<br>— | Très nombreux<br>— |
| 26 | Perc... | Plaq. érosives de la vulve ; début apparent, 5 semaines. | 88 | 1 | 26 juill. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| 27 | Bouch... | Syphilides papul. dissém. de 2 mois. | 89 | 1 | 19 nov. | 0 gr. 56 de 606 le 11 novembre. | Nombreux. |
| 28 | Dub... | Syphil. pap. dissém. syphilis de 1 an. | 90 | 1 | 26 nov. | Pas de traitement régulier. | Peu nombreux |
| 29 | Du... | Plaques hypertr. de la vulve ; début de la syphilis (?) | 91 | 1 | 26 nov. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| 30 | Pop... | Plaques hypertr. de la vulve de 2 m. Début de la syphilis (?) | 92 | 1 | 19 nov. | 0 gr. 30 de 606 le 6 octobre. | Assez nombreu |
| 31 | Tost... | Syphilis psoriasiforme ; syphilis de 5 mois. | 97 | 1 | 29 octob. | 11 huile gr., 0 gr. 65 de 606 le 11 oct. | Nombreux. |
| 32 | Mart... | Plaques hypert. de la vulve. Syphilis de 3 mois. | 98 | 1 | 29 octob. | 2 huile gr. de 1 mois, 0 gr. 65 de 606 le 11 octobre. | Nombreux. |
| 33 | Pois... | Syphilis acnéiforme ; céphalée de 15 j. ; début de la syphilis (?). | 99 | 1 | 19 nov. | 0 gr. 45 de 606 le 6 octobre. | Nombreux. |
| 34 | Jal... | Syphilis papul. dissém ; syphilis de 6 mois. | 102 | 1 | 19 nov. | 0 gr. 45 de 606 le 1er octobre. | Assez nombreu |
| 35 | Cor... | Chancre ; syphilis papul. vulv. ; syphilis de 2 mois. | 104 | 1 | 29 octob. | 0 gr. 45 de 606 le 24 septembre. | Assez nombreu |
| 36 | Led... | Syphil. papul. de la vulve confluentes. ; syphilis de 4 mois. | 107 | 1 | 19 nov. | 6 h. gr., 0 gr. 30 de 606 le 15 sept. ; 0 gr. 65 de 606 le 11 novembre. | Nombreux. |
| 37 | Ba... | Plaques hypertr. de la vulve ; syphilis de 3 mois. | 117 | 1 | 15 févr. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| 38 | Gau... | Syphil. papul. ; syphilis de 6 mois. | 119 | 1 | 20 févr. | Traitement irrégul. | Très nombreu |
| 39 | Brot... | Roséole floride ; syphilis de 2 mois. | 132 | 1 | 3 sept. | 3 piq. d'huile gr. le mois précédent. | Assez nombreu |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| 0 min. 1 h. 25 ; $A_1$ 2 heures. h. 20. | Mobiles 2 heures. — 1 h. 20. | |
| h. 20. | Mobiles 1 h. 20. | |
| heures. | Immobiles 6 heures. | Fins, granuleux 6 heures. |
| h. 50. | Peu mobiles 1 h. 50. | |
| h. 25. | Assez mobiles 1 h. 25. | |
| heures. | Immobiles 6 heures. | |
| heures. | Morts 5 heures. | |
| 0 min. ; $A_2$ 5 h. (nomb. boucles). | Mobiles 5 heures. | |
| h. 30. | Morts 6 h. 30. | |
| heures (1 boucle). | Mobiles, quelques convuls. 7 h. | |
| 5 minutes. | Mobiles. | |
| heures. | Peu mobiles 5 heures. | Quelques granuleux 5 h. |
| 5 minutes. | Mobiles 15 minutes. | |
| 0 min. ; $A_2$ 2 h. 35 et 20 heures. | Convuls. 10 min. Morts 2 h. 30. | |
| h. 45. | Mobiles 1 h. 45. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | Nov... | Syphil. hypertr. vulvaires ; syph. de 2 m. | 142 | 1 | 18 mai. | Pas de traitement. | *Très nombreux* |
| 11 | Cap... | Syphil. papul. ; syphilis de 3 mois. | 144 | 1 | 18 mai. | 0 gr. 40 de 606 le 11 mai. | Nombreux. |
| | | | | | | | **IV. — Syphilis malig** |
| 1 | Poi... | Syphilis mal. il y a 4 ans ; gommes il y a 6 mois ; actuell. latence. | 50 | 1 | 19 avril. | 45 piq. huile grise. | Très nombreux |
| 2 | Poll... | Syphilis maligne de 3 mois en activité. | 122 | 1<br>2 | 22 mars<br>21 avril. | 2 frictions ong. nap. récentes.<br>17 frictions. | Très nombreux<br>— |
| 3 | Rec... | Syphilis maligne de 4 mois en activité. | 123 | 1<br>2 | 22 mars.<br>21 avril. | 6 frictions récentes.<br>20 frictions. | Très nombreux<br>— |
| 4 | Sihl... | Syphilis maligne de 3 mois en activité. | 124 | 1 | 22 mars. | 12 frictions. | Très nombreux |
| 5 | Mirb. | Syphilis maligne de 3 mois en activité. | 125 | 1<br>2 | 22 mars.<br>21 avril. | 15 frictions.<br>41 frictions. | Très nombreux<br>— |
| 6 | Card... | Syphilis maligne de 4 mois en activité. | 135 | 1 | 21 avril. | 15 frictions. | Très nombreux |
| 7 | Bynh... | Syphilis maligne de 4 mois en activité. | 136 | 1 | 21 avril. | 15 frictions. | Très nombreux |
| 8 | Ka... | Syphilis maligne de 5 mois en activité. | 137 | 1 | 21 avril. | 12 frictions. | Très nombreux |
| | | | | | | | **V. — Syphilis seconda** |
| 1 | Hen... | Roséole il y a 2 ans et demi. | 20 | 1<br>2 | 12 mars.<br>17 mars. | Pas de traitement depuis 2 ans.<br>1 cyanure. | Très nombreux<br>Nombreux. |
| 2 | Qu... | Roséole il y a 3 ans. | 43 | 1 | 19 avril. | Traitement suivi : sublimé, protoiod. | Très nombreux |
| 3 | Hu... | Roséole il y a 2 ans. | 45 | 1 | 19 avril. | 8 séries huile grise. | Très nombreux |
| 4 | Dem... | Chancres il y a 1 an. | 46 | 1 | 19 avril. | 8 séries huile grise. | Très nombreux |
| 5 | Van... | Syphilis de 3 ans ; il y a 2 mois syph. ulcéreuse du thorax. | 80 | 1<br>2 | 5 juillet.<br>9 juillet. | Huile grise il y a 3 ans ; 1 h. grise et 1 cyan. récents.<br>— | Très nombreux<br>— |
| 6 | Seg... | Syphilis de 4 ans ; auc. acc. dep. 2 ans. | 1 | 1 | 22 févr. | Traitement suivi depuis le début. | Très nombreux |
| 7 | Dom... | Syphilis de 6 mois. | 47 | 1 | 19 avril. | 80 cyanure. | Très nombreux |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| 2 h. 50. | Mobiles 2 h. 50. | |
| 2 h. 45. | Mobiles 2 h. 45. | |
| **coce.** | | |
| 1 h. 30 (nombr. boucles) $A_4$ 6 h. 20. | Mobiles 6 h. 20. | |
| 25 min. ; 2 h. 5 ; 4 h. 10. | Mobiles 2 h. 5. | Granuleux 4 h. 10. |
| 30 min. ; $A_2$ 1 h. 50. | Mobiles 1 h. 50. | |
| 25 minutes ; 6 h. 20.<br>50 minutes ; $A_3$ 3 heures. | Immobiles 6 h. 20.<br>Mobiles 3 heures. | Granuleux 6 h. 20. |
| 55 minutes ; 6 h. 25. | Immobiles 6 h. 25. | Granuleux 6 h. 25. |
| 55 minutes ; 6 h. 30.<br>0 minutes ; 3 h. 10. | Morts 6 h. 30.<br>Mobiles 3 h. 10. | Très fins 55 min. ; 6 h. 30.<br>Souvent granuleux 6 h. 30. |
| 55 minutes ; 2 h. 45. | Morts 2 h. 45. | Fins 55 min. ; gran. 2 h. |
| 55 minutes ; 2 h. 45. | A peine mobiles 2 h. 45. | |
| 3 h. 25. | Mobiles 3 h. 25. | Très fins 3 h. 25. |
| **ente.** | | |
| 30 minutes ; $A_3$ 2 h. 35. | Mobiles 2 h. 35. | Pâles 30 minutes. |
| h. 5 ; $A_1$ 24 heures. | Mobiles 1 h. 5. | Très pâles 24 heures. |
| - h. 15. | Convulsifs 4 h. 15. | |
| - heures. | Mobiles 4 heures. | |
| 3 h. 50. | Mobiles 3 h. 50. | |
| 45 min. (nombreuses étoiles en formation). | Mobiles 45 minutes. | |
| 25 min. (boucle) ; $A_1$ 2 heures. | Mobiles 2 heures. | |
| 30 minutes ; 24 heures. | Mobiles 30 minutes ; 24 heures. | |
| h. 50 et 6 h. 30. | Mobiles 1 h. 50 ; morts 6 h. 30. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **VI. — Syphilis tertia** | |
| 1 | Yers... | Gommes pariétales; syphilis de 10 ans. | 3 | 1<br>2 | 24 févr.<br>3 mars. | Pas de traitement ; 1 cyanure le 22 févr.<br>3 cyanure. | Nombreux.<br>Très nombreux |
| 2 | Bous... | Syphilis de 6 ans (roséole) ; accouch. de 1 an ; enfant mort à 4 mois ; 1 syphilis papulaire de la face. | 25 | 1 | 19 mars. | Trait. presque nul ; 18 h. gr. au début. | Très nombreux |
| 3 | Bourd... | Syphilis de 5 ans ; myélite transverse de 6 mois. | 34 | 1<br>2<br>3 | 26 mars.<br>7 avril.<br>9 avril. | 7 piq. h. gr. réc.<br>4 cyanure.<br>5 cyanure. | Nombreux.<br>Très nombreux.<br>— |
| 4 | Mar... | Syphilis de 10 ans ; ulcérations de la jambe de 2 ans. | 94 | 1 | 19 nov. | Trait. rég. dep. 1 an. | Assez nombreux |
| 5 | Foug... | Syphilis de 5 ans et demi ; gomme du voile de 4 mois. | 96 | 1 | 15 octob. | Trait. actif au début; IK dep. 6 mois, 6 piq. hectine réc. | Assez nombreux |
| 6 | Weis... | Syphilis de 12 ans ; syphilides circinées du thorax. | 108 | 1 | 29 octob. | Trait. très irrégul. | Peu nombreux. |
| 7 | Long... | Syphilis de 8 ans ; myélite tranverse au début. | 113 | 1 | 26 nov. | Trait. tr. irrégulier. | Peu nombreux. |
| | | | | | | **VII. — Syphilis tertiai** | |
| 1 | Janv... | Syphilis de 12 ans ; roséole; gommes il y a 6 ans. | 35 | 1<br>2<br>3<br>4 | 25 mars.<br>9 avril.<br>16 avril.<br>19 avril. | Quelq. piq. il y a 6 ans.<br>2 cyanure.<br>4 —<br>5 —<br>Sir. de Gibert au déb. | Rares.<br>Nombreux.<br>Innombrables.<br>Très nombreux. |
| 2 | Lib... | Syphilis de 4 ans ; gomme de la jambe il y a 4 mois ; guérie dep. 3 sem. | 42 | 1 | 19 avril. | 3 sér. d'huile gr. réc. | Très nombreux. |
| 3 | Mon... | Syphilis de 20 ans ; gomm. il y a 2 ans. | 59 | 1 | 19 avril. | Traitée au début. | Peu nombreux. |
| 4 | Cou... | Syphilis de 9 ans ; pas d'acc. dep. très longtemps. | 85 | 1 | 21 juill. | Trait. tr. irrég., aucun mal dep. 2 ans. | Très nombreux. |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| **n activité.** | | |
| $A_0$ 7 minutes ; $A_1$ 55 minutes. | Peu mobiles 55 minutes. | |
| $A_0$ 30 minutes. | Mobiles 30 minutes. | |
| $A_0$ 10 minutes ; $A_3$ 2 h. 50. | Mobiles 2 h. 50. | Nombr. boucl. 2 h. 50. |
| $A_1$ 1 h. 30.<br>$A_0$ 40 minutes ; $A_2$ 20 heures.<br>$A_0$ 1 h. 5. | Très mobiles 1 h. 30 ; 2 h. 20.<br>Convulsifs 40 minutes.<br>Mobiles 1 h. 5. | Fins, granuleux 2 h. 30.<br>Très mobiles 20 heures. |
| $A_2$ 8 heures. | Morts 8 heures. | Granuleux 8 heures. |
| $A_2$ 7 heures. | Morts 7 heures. | Granuleux 7 heures. |
| $A_1$ 5 heures. | Morts 5 heures. | Granuleux 5 heures. |
| $A_0$ 1 boucle 2 heures. | Mobiles 2 heures. | |
| **ıtente.** | | |
| $A_0$ 37 minutes. | Mobiles 37 minutes. | Très fins 37 minutes. |
| $A_0$ 55 minutes.<br>$A_0$ 4 heures; 5 h. 35.<br>$A_0$ 4 heures. | Mobiles 55 minutes.<br>Mobiles 4 heures; 5 h. 35.<br>Mobiles 4 heures. | |
| $A_0$ 40 min. ; 1 h. 50 ; $A_2$ 6 heures. | Mobiles 1 h. 50 ; morts 6. | |
| $A_1$ 1 h. 37. | Convulsifs 1 h. 37. | |
| $A_1$ 45 minutes. | Mobiles 45 minutes. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | **VIII. — Pa** |
| 1 | Car... | Leucoplasie depuis 10 ans ; nie la syphilis. | 18 | 1<br>2 | 13 mars.<br>28 avril. | Pas de traitement.<br>6 cyanure. | Nombreux.<br>Très nombreux. |
| 2 | Vuill... | Leucoplasie depuis 8 ans ; nie la syphilis. | 109 | 1 | 26 nov. | Trait. actif dep. 3 m. | Assez nombreux. |
| 3 | Aug... | Tabes de 3 ans ; syphilis de 12 ans. | 110 | 1 | 26 nov. | Trait. actif dep. 4 m. | Rares. |
| 4 | Lam... | Tabes de 3 ans ; syphilis de 30 ans. | 111 | 1 | 26 nov. | Trait. tr. irrégulier. | Assez nombreux |
| 5 | Quén... | Paralysie générale au début ; syphilis de 23 ans. | 130 | 1 | 3 sept. | Pas de trait. sauf quelq. piq. au début de la syphilis. | Assez nombreux |
| 6 | Per... | Tabes avancé ; syphilis de 10 ans. | 141 | 1 | 16 mai. | Trait. irrég. au début de la syphilis. | Très nombreux. |
| 7 | Busq... | Tabes confirmé ; syphilis de 15 ans. | 147 | 1 | 16 mai. | Trait. presq. nul. | Très nombreux. |
| | | | | | | | **IX. — Syphi** |
| 1 | Tho...<br>Mort-né. | Hér.-syph., mort-né à 7 mois ; sang du cœur (autopsie). | 116 | 1 | 6 févr. | Pas de traitement. | Très nombreux. |
| 2 | Parr...<br>4 mois. | Hér.-syph. ; s. hyp. vulv. ; coryza, splénomégalie. | 129 | 1 | 29 octob. | Pas de traitement. | Nombreux. |
| 3 | Court...<br>20 ans. | Gommes du nez en activité. | 58 | 1 | 19 avril. | Trait. irr. dep. 1 an. | Très nombreux. |
| 4 | Jun...<br>17 ans. | Gommes du nez en activité. | 95 | 1 | 29 octob. | 8 h. gr. il y a 1 an. | Nombreux. |
| 5 | Gaut...<br>26 ans. | Syph. hér. latente. | 103 | 1 | 15 octob. | « 606 » (0 gr. 45) il y a 1 mois. | Assez nombreux |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| **philis.** | | |
| 0 40 minutes.<br>0 2 h. 5. | Mobiles 40 minutes.<br>Mobiles 2 h. 5. | |
| 0 2 heures. | Mobiles 2 heures. | Une boucle 2 heures. |
| 0 1 h. 40. | Morts 1 h. 40. | Granuleux 1 h. 40. |
| 1 2 h. 5 (nombreuses boucles). | Mobiles 2 h. 5. | |
| 1 43 minutes. | Mobiles 43 minutes. | |
| 2 2 h. 20, $A_3$ 3 heures. | Mobiles 3 heures. | |
| 0 3 h. 20. | Mobiles 3 h. 20. | |
| **réditaire.** | | |
| 0 5 minutes, 4 heures. | Très mobiles 5 minutes ; 4 heures. | |
| 0 25 minutes ; $A_3$ 5 heures. | Mobiles 5 heures. | |
| 2 4 heures. | Mobiles 4 heures. | |
| 2 1 h. 10. | Mobiles 1 h. 10. | |
| 1 6 heures. | Morts 6 heures. | Granuleux 6 heures. |

## TABLEAU B. — Action des séros

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ci... | S. 2e roséole plaq. hypertrophiques. Traitement récent. | 129 | 1 | 6 févr. | Liq. céph.-rachid. | Assez nombreux. |
| 2 | Day... Mère. | Roséole. Piq. d'h. gr. récentes. | 131 | 1 | 15 févr. | Liq. céph.-rachid. | Assez nombreux. |
| 3 | Day... Enfant. | Hérédo-S. 1 mois. Syph. lenticulaires. | 130 | 1 | 15 févr. | Liq. céph.-rachid. | Très nombreux. |
| 4 | Rem... | Syph. érosives vulvaires. Pas de traitement. | 57 | 1 | 21 avr. | Liq. céph.-rachid. | Innombrables. |
| 5 | Bourd. | Roséole ; céphalée. Pas de traitement. | 128 | 1 | 21 juill. | Liq. céph.-rachid. | Très nombreux. |
| 6 | Marc. | Roséole. | 132 | 1 | 26 févr. | Urines. | Nombreux. |
| 7 | Clair... | Syph. papuleuses secondaires. Adéno-phlegmon du cou. | 133 | 1 | 17 avr. | Sérosité du pus de l'abcès. | Très nombreux. |
| 8 | Baij... | Chancre vulvaire, aucun traitement. | 87 | 1 | 19 juill. | Sérosité du chancre. | Nombreux. |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| 10 minutes ; 2 h. 50. | Mobiles 2 h. 50. | |
| 50 minutes. | Mobiles 50 minutes. | Gonflés 50 minutes. |
| 50 minutes et 2 h. 20. | Mobiles 50 minutes. Peu mobiles 1 h. 20. | Gonflés 1 h. 20. |
| 3 h. 10 et 7 h. 20. | Mobiles 3 h. 10 ; morts 7 h. 20. | Gonflés, déroulés 7 h. 20. |
| 50 min. ; 1 h. 15. | Mobiles 1 h. 15. | Gonflés 1 h. 15. |
| 24 heures. | Mobiles 24 heures. | Nets 24 heures. |
| 3 h. 50. | Mobiles 3 h. 50. | |
| 25 min. ; $A_2$ 55 minutes. | Mobiles 55 minutes. | |

## NOTICE EXPLICATIVE DU TABLEAU C

Colonne I. — Numéro d'ordre.
— II. — Nom de la malade qui a fourni le sérum.
— III. — Affection dont elle est atteinte.
— IV. — Numéro de l'observation dans le répertoire général.
— V. — Nombre d'examens pratiqués avec le même sérum.
— VI. — Date de chaque examen.
— VII. — Nom et numéro de la malade qui a fourni les tréponèmes à chaque examen.
— VIII. — Abondance des tréponèmes dans les préparations à chaque examen.
— IX. — Degré et temps de l'agglutination dans chaque essai.
— X. — État des tréponèmes dans chaque essai, durée de l'observation (après la mise en contact des tréponèmes avec le sérum).
— XI. — Observations particulières.

| I | II | III | IV | V | VI. | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **I. — Action des sérums non syphiliti** | |
| 1 | Pet... | Eczéma. | 201 | 1 | 5 févr. | Ler . . . . . 114 | Nombreux. |
| 2 | Mich... | Lupus du pied. | 202 | 1 | 7 févr. | Ler . . . . . 114 | Nombreux |
| | | | | 2 | 12 mars. | Lew. . . . . 13 | Très nombre |
| | | | | 3 | 13 mars. | Lew. . . . . 13 | — |
| 3 | Pill... | Eczéma. | 203 | 1 | 15 févr. | Mall. . . . . 305 | Très nombre |
| 4 | Mill... | Ulcère variqueux. | 205 | 1 | 20 févr. | Mall. . . . . 305 | Assez nombre |
| 5 | Gebh... | Ulcération tuberculeuse de la jambe. | 206 | 1 | 24 févr. | Reyn . . . . 301 | Assez nombre |
| | | | | 2 | 26 févr. | Mald. . . . . 5 | Très nombre |
| 6 | Chon... | Vaginite blennorragique. | 207 | 1 | 3 mars. | Bat . . . . . 302 | Nombreux. |
| | | | | 2 | 5 mars. | Gaz . . . . . 303 | — |
| 7 | Cam... | Diabète maigre. | 208 | 1 | 17 mars. | Lew. . . . . 13 | Très nombre |
| 8 | Gnoed... | Métrite blennorragique. | 209 | 1 | 7 avril. | Rich. . . . . 38 | Nombreux. |
| | | | | 2 | 21 avril. | Rich. . . . . 38 | Innombrable |
| 9 | Nic. | Eczéma variqueux. | 210 | 1 | 7 avril. | Rich. . . . . 38 | Nombreux. |
| 10 | Perr... | Vaginite blennorragique. | 211 | 1 | 9 avril. | Rich. . . . . 38 | Innombrable |
| | | | | 2 | 10 avril. | Rich. . . . . 38 | Très nombre |
| 11 | Loir... | Vaginite blennorragique. | 212 | 1 | 12 avril. | Rich. . . . . 38 | Nombreux |
| 12 | Lef... | Varices. | 213 | 1 | 14 avril. | Rich. . . . . 38 | — |
| | | | | 2 | 12 mai. | Mang . . . . 63 | Très nombre |
| | | | | 3 | 17 mai. | Loff. . . . . 316 | — |
| | | | | 4 | 19 mai. | Loff. . . . . 316 | — |
| | | | | 5 | 21 mai. | Scév . . . . 64 | Innombrable |
| | | | | 6 | 24 mai. | Lec . . . . . 65 | Très nombre |
| | | | | 7 | 24 mai. | Loff. . . . . 66 | Innombrable |
| | | | | 8 | 28 mai. | Scév. . . . . 64 | — |
| | | | | 9 | 28 mai. | Ad . . . 306 318 | Très nombre |
| | | | | 10 | 31 mai. | Grang . . . . 71 | Nombreux. |
| | | | | 11 | 31 mai. | Paq. . . . . 70 | Très nombre |
| | | | | 12 | 6 juin. | Goull . . . . 69 | Nombreux. |
| | | | | 13 | 9 juin. | Silv . . . . . 307 | Très nombre |
| | | | | 14 | 11 juin. | Raym . . . . 73 | Nombreux. |
| 13 | Trill... | Eczéma des avant-bras. | 214 | 1 | 17 avril. | Rem. . . . . 26 | Assez nombre |
| | | | | 2 | 17 avril. | Krom . . . . 308 | Très nombre |
| | | | | 3 | 24 avril. | Rich . . . . 38 | — |
| | | | | 4 | 30 avril. | Jac . . . . . 61 | Innombrable |
| | | | | 5 | 10 mai. | Mang . . . . 63 | Assez nombre |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| **s tréponèmes.** | | |
| minutes. | Mobiles 50 minutes. | |
| in. ; 2 h. ; 5 h. 20.<br>in. ; $A_1$ 2 h. 45.<br>nin. ; 2 h. ; 20 heures. | Mobiles 2 h. ; morts 5 heures.<br>— 2 h. 45.<br>— 2 h. ; morts 20 heures. | Lame non lutée.<br>Hématies dans lame. |
| minutes. | Mobiles 15 minutes. | |
| nin. ; 3 h. ; 20 heures. | Mobiles 20 heures. | |
| minutes.<br>ninutes ; 45 min. ; 24 h. | Mobiles 30 minutes ; 24 heures. | |
| nin. ; 45 min. ; 24 heures.<br>nin. ; 1 h. 40. | Mobiles 15 min. ; 24 heures.<br>— 1 h. 40. | |
| in. ; 23 heures. | Mobiles 5 min. ; 23 heures. | |
| ninutes.<br>eures. | Mobiles 2 heures. | Fins. |
| ninutes. | Mobiles. | |
| , 3 h., 4 h. 20, 6 h., 11 h.<br>, 3 h. 15, 6 h. 30. | Mobiles 11 heures.<br>— 6 h. 30. | |
| nin. ; 2 h. 05 ; 8 heures. | Mobiles 8 heures. | |
| 35.<br>nin. ; $A_1$ 1 h. 10.<br>nin. ; 1 h. 30 (1 étoile de 4).<br>nin. ; 2 h. ; 3 h. ; 24 h.<br>nin. ; 2 heures.<br>nin. ; 2 h. ; 3 h. 40.<br>nin. $A_1$ 3 h. 30 (à ce mom.<br>nnombr.).<br>nin. ; 3 h. 20.<br>nin. ; 3 h. 20 (1 petite étoile) ;<br>s une 2e lame $A_3$ dans les<br>nts où des hématies sont<br>lomérées).<br>nin. ; 2 h. 10.<br>nin. ; 1 h. 30.<br>45 (1 petite étoile éphém.<br>n., 1 h. (3 h. dans 1 lame<br>tite étoile).<br>minutes. | Mobiles 1 h. 10.<br>— 1 h. 30.<br>— 24 heures.<br>— 2 heures.<br>— 3 h. 40.<br>— 3 h. 30.<br>— 3 h. 20.<br>— 3 h. 20.<br>Mobiles 15 min. ; morts 2 heures.<br>— 1 h. 30.<br>— 1 h. 45.<br>— 3 heures.<br>— 35 minutes. | |
| 15.<br>20 ; 5 h. 25.<br>10.<br>(sur 1 lame, 2 belles étoil.).<br>nin., 2 jours. | Mobiles 3 h. 15.<br>— 5 h. 25.<br>— 1 h. 10.<br>— 2 heures.<br>Morts 2 jours non dégénérés. | Très fins 5 h. 25.<br>Fins 1 h. 10. |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | Chat... | Blennorragie. | 215 | 1 | 19 avril. | Rich. . . . . 38 | Innombrable |
| | | | | 2 | 23 avril. | Rich. . . . . 38 | Nombreux |
| | | | | 3 | 28 avril. | Jac . . . . . 61 | Innombrable |
| | | | | 4 | 28 avril. | Jac . . . . . 61 | Très nombre |
| 15 | Bour... | Blennorragie. | 216 | 1 | 21 avril. | Rich. . . . . 38 | — |
| 16 | Pat... | Emphysème. | 217 | 1 | 21 avril. | Rich. . . . . 38 | — |
| 17 | Pren... | Vaginite blennorragique. | 218 | 1 | 26 avril. | Rich. . . . . 38 | Innombrable |
| | | | | 2 | 26 avril. | Dec . . . . . 309 | Nombreux |
| 18 | Stra... | Vaginite blennorragique. | 219 | 1 | 3 mai. | Rem. . . . . 26 | Peu nombre |
| 19 | Gom... | Paralysie infantile. | 220 | 1 | 2 juillet. | Jam . . . . . 77 | Très nombre |
| | | | | 2 | 5 juillet. | Jam . . . . . 77 | Innombrable |
| | | | | 3 | 9 juillet. | Jam . . . . . 77 | — |
| | | | | 4 | 12 juill. | Baij . . . . . 87 | Très nombre |
| | | | | 5 | 12 juill. | Cayz . . . . . 78 | Innombrable |
| 20 | Gill. | Rétrécissement mitral (enfant). | 221 | 1 | 5 juillet. | Jam . . . . . 77 | Rares. |
| 21 | Dut... | Ulcère variqueux? | 222 | 1 | 30 juin. | Jam . . . . . 77 | Innombrable |
| | | | | | 5 juillet. | Jam . . . . . 77 | Nombreux |
| 22 | Par... | Fièvre typhoïde enfant. | 223 | 2 | 12 juill. | Baij . . . . . 87 | Très nombre |
| | | | | | 12 juill. | Cayz . . . . . 78 | Innombrable |
| 23 | Kern... | Blennorragie. | 224 | 1 | 16 juill. | Jam . . . . . 77 | — |
| 24 | Nic... | Fièvre typhoïde enfant. | 225 | 1 | 21 juill. | Cayz . . . . . 78 | Assez nombr |
| | | | | 2 | 21 juill. | Volt. . . . . 86 | Très nombre |
| | | | | 3 | 23 juill. | Jam . . . . . 77 | Nombreux |
| | | | | 4 | 26 juill. | Jam . . . . . 77 | — |
| 25 | Bu... | Endocardite ulcéreuse enfant. | 226 | 1 | 26 juill. | Jam . . . . . 77 | Très nombre |
| 26 | We... | Méningite tuberculeuse. | 227 | 1 | 26 nov. | Ger . . . . . 310 | Assez nombr |
| 27 | X... | Lèpre tuberculeuse. | 228 | 1 | 26 nov. | Ger . . . . . 310 | — |
| 28 | X... | Lèpre maculeuse. | 229 | 1 | 26 nov. | Ger . . . . . 310 | — |
| 29 | Reg... | Gale. | 231 | 1 | 1er mars. | Bat . . . . . 302 | Très nombre |
| 30 | Math... | Urémie. | 232 | 1 | 26 nov. | Ger . . . . . 310 | — |
| 31 | Dem... | Fièvre typhoïde enfant. | 233 | 1 | 3 sept. | Sim . . . . . 325 | — |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| min. ; 1 h. 35 ; 8 h. ; 20 h. étoiles éphémères dans une ame à 1 h. 45). | Mobiles 8 h. ; morts 20 heures. | Fins 35 min. ; gros 20 h. (1 grosse étoile en dégén. en 20 h.). |
| . 30. | — 1 h. 30. | |
| . 25 ; 2 h. 40 ; 24 heures. | — 24 heures. | |
| . 30 (étoil. éphém. à 2 h. 50) | — 3 h. 10. | $A_3$ 21 h. ; morts. |
| eures. | Presque tous mobiles 3 heures. | |
| eures. | Mobiles 3 heures. | |
| . 15, 2 h. 35 ($A_2$ dans 1 lame nématies). | Morts 2 h. 15. | |
| nin. ; 1 h. 25. | Mobiles 1 h. 25. | |
| min. ; 1 h. 45. | Mobiles 1 h. 45. | |
| . 30. | | |
| min. ; 1 h. 5. | Mobiles 40 minutes ; 1 h. 5. | |
| minutes. | — 50 minutes. | |
| min. ; 55 min. ; 2 h. 30. | — 2 h. 30. | |
| min. ; 2 h. 30. | — 2 h. 30. | Étoiles éphém. 1 heure. |
| min. ; 2 h. 25. | — 2 h. 25. | |
| minutes. | Morts 20 minutes. | |
| minutes. | Mobiles 48 minutes. | |
| minutes. | — 35 minutes. | |
| min. ; 3 h. 25. | Mobiles 3 h. 25. | |
| min. ; 2 h. 25. | — 2 h. 25. | |
| . 25. | Mobiles 1 h. 25. | |
| minutes. | Mobiles 20 minutes. | |
| minutes. | — 40 minutes. | |
| . 40. | — 1 h. 40. | |
| . 10. | — 1 h. 10. | |
| . 25. | Mobiles 1 h. 25. | |
| . 10. | Mobiles 1 h. 10. | |
| . 55. | Mobiles 1 h. 55. | |
| . 45. | Mobiles 1 h. 45. | |
| min. ; 1 h. 30. | Mobiles 1 h. 30. | |
| . 5. | Mobiles 2 h. 5. | |
| eures. | Mobiles 2 heures. | |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | Le Bou... | Pneumonie. | 234 | 1<br>2 | 16 mai.<br>18 mai. | Hub. . . . . 326<br>Nov. . . . . 142 | Très nombre<br>— |
| 33 | X... | Lèpre. | 235 | 1 | 18 mai. | Nov. . . . . 142 | Innombrable |

| I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

**II. — Action des sérosités non syphiliti**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Anc. | Nympho-manie | Liquide céphalo-rachidien. | 401 | 1 | 6 févr. | Ler . . 114 | Nombreux. |
| 2 | Andr... | Hémorragie cérébrale. | Liquide céphalo-rachidien. | 402 | 1 | 26 nov. | Ger . . 310 | Très nombreu |
| 3 | Mic... | Sciatique. | Liquide céphalo-rachidien. | 403 | 1 | 26 nov. | Ger . . 310 | Nombreux. |
| 4 | X... | Blennorragie. | Pus d'adénite aiguë à gonocoques. | 404 | 1 | 17 mars. | Lev . . 13 | — |
| 5 | X... | Eczéma. | Sérosité de bulles d'eczéma. | 405 | 1 | 14 avril. | Rich . . 38 | Innombrables |

| IX | X | XI |
|---|---|---|
| h. 45 ; 3 h. 45.<br>h. 10. | Mobiles 3 h. 45.<br>— 3 h. 10. | |
| h. 45. | Mobiles 3 h. 45. | |

| X | XI | XII |
|---|---|---|
| **es tréponèmes.** | | |
| ) min.; 1 h. 45. | Mobiles 1 h. 45. | |
| h. 15; 2 h. 40. | Mobiles 1 h. 15 ; 2 h. 40. | |
| minutes. | Presque inertes 35 minutes. | Gros 35 minutes. |
| ) min.; 1 h. 25. | Mobiles 1 h. 25. | |
| h. 15 ; 20 heures. | Mobiles 3 h. 15 ; morts 20 h. | Déroulés. Nombreux faisceaux 20 heures. |

# TABLE DES MATIÈRES


Pages

**Introduction** . . . . . 13
**Division générale de l'ouvrage** . . . . . 17

PREMIÈRE PARTIE

SÉRO-AGGLUTINATION DES TRÉPONÈMES

CHAPITRE PREMIER. — **Historique** . . . . . 21
CHAPITRE II. — **Description générale de la séro-agglutination** . . . . . 26
§ 1. — Épreuve d'essai . . . . . 26
§ 2. — Sérum physiologique . . . . . 27
§ 3. — Sérum non syphilitique . . . . . 27
§ 4. — Sérum syphilitique . . . . . 27
§ 5. — Auto-agglutination . . . . . 28
CHAPITRE III. — **Technique de la séro-agglutination** . . . . . 29
A. — Choix du fournisseur des tréponèmes . . . . . 29
§ 1. — Syphilis primaire . . . . . 30
§ 2. — Syphilis secondaire . . . . . 30
§ 3. — Organes d'hérédo-syphilitiques . . . . . 31
B. — Choix des lésions syphilitiques . . . . . 31
§ 1. — Lésions suintantes . . . . . 31
§ 2. — Lésions humides, non suintantes . . . . . 32
C. — Influence du traitement sur l'abondance des tréponèmes dans les lésions . . . . . 33
§ 1. — Traitement général . . . . . 33
§ 2. — Traitement local . . . . . 33
D. — Prélèvement des tréponèmes . . . . . 34
§ 1. — Procédés divers . . . . . 34
§ 2. — Répartition des tréponèmes dans les plaques syphilitiques . 35
§ 3. — Prélèvement du fragment leucocytique . . . . . 36
E. — Préparation des lames . . . . . 37
§ 1. — Récolte des sérums . . . . . 37
§ 2. — Montage des préparations . . . . . 37
F. — Ultra-microscope . . . . . 38
§ 1. — Dispositif . . . . . 38
§ 2. — Action de l'ultra-microscope sur les tréponèmes . . . . . 38

Pages

CHAPITRE IV. — **Action des sérums syphilitiques sur les tréponèmes. Séro-agglutination** . . . . . 40
A. — Conditions nécessaires à l'agglutination . . . . . 40
§ 1. — Richesse des lésions syphilitiques en tréponèmes . . . . . 40
§ 2. — Mobilité des tréponèmes . . . . . 42
§ 3. — Influence de la température sur l'agglutination . . . . . 43
B. — Phases de l'agglutination des tréponèmes . . . . . 43
§ 1. — Stades prémonitoires de l'agglutination . . . . . 43
§ 2. — Agglutinats proprement dits . . . . . 46
C. — Étoiles éphémères . . . . . 52
D. — Diagnostic des agglutinats . . . . . 52
**Conclusions de la 1re partie** . . . . . 55

## DEUXIÈME PARTIE

## LA SÉRO-AGGLUTINATION CHEZ LES SYPHILITIQUES

### ACTION DES MILIEUX NON SYPHILITIQUES SUR LES TRÉPONÈMES

CHAPITRE PREMIER. — **Action du sérum de sujets syphilitiques, non traités, aux diverses périodes de la maladie** . . . . . 60
A. — Syphilis primaire . . . . . 60
B. — Syphilis secondaire au début . . . . . 61
C. — Syphilis secondaire infiltrée . . . . . 64
D. — Syphilis secondaire latente . . . . . 69
E. — Syphilis tertiaire en activité . . . . . 70
F. — Syphilis tertiaire latente . . . . . 71
G. — Parasyphilis . . . . . 72
H. — Syphilis héréditaire . . . . . 72
I. — Syphilis maligne, précoce. Rupia . . . . . 73
J. — Statistique d'ensemble . . . . . 74
CHAPITRE II. — **Influence de l'évolution de la syphilis sur la séro-agglutination.** 76
A. — Influence de l'évolution spontanée de la syphilis en dehors de tout traitement . . . . . 76
B. — Influence du traitement anti-syphilitique sur la séro-agglutination. 78
§ 1. — Malades ayant subi un traitement antérieur aux recherches . 79
§ 2. — Malades n'ayant subi aucun traitement antérieur . . . . . 81
C. — Conclusions . . . . . 85
CHAPITRE III. — **Action des sérums sur les tréponèmes des mêmes malades** . . 86
A. — Cas où l'agglutination homo-latérale est plus intense que l'hétéro-latérale . . . . . 86
B. — Cas où l'agglutination homo-latérale est moins intense que l'hétéro-latérale . . . . . 88
C. — Conclusions . . . . . 89
CHAPITRE IV. — **Action de certains sérums syphilitiques sur les tréponèmes** . . 91
§ 1. — Sérums lactescents . . . . . 91
§ 2. — Sérums vieillis . . . . . 91
§ 3. — Sérums chauffés . . . . . 92
§ 4. — Plasmas . . . . . 92

Pages

CHAPITRE V. — **Action des « sérosités » syphilitiques sur les tréponèmes** . . . 93
CHAPITRE VI. — **Action des sérums non syphilitiques sur les tréponèmes** . . . 95
A. — Sérums artificiels physiologiques . . . 95
§ 1. — Chlorure de sodium à 8-9,5 p. 1000 . . . 96
§ 2. — Chlorure de sodium à 7,5 p. 1000 . . . 96
§ 3. — Citrate de soude à 5 p. 1000. . . . 98
§ 4. — Conclusions. . . . 98
B. — Sérums humains non syphilitiques . . . 98
§ 1. — Choix des sujets non syphilitiques . . . 98
§ 2. — Morphologie des tréponèmes . . . 99
§ 3. — Agglutination . . . 99
§ 4. — Sérums chauffés . . . 103
§ 5. — Conclusions . . . 103
C. — Sérosités humaines non syphilitiques . . . 103
D. — Sérums animaux. . . . 104
E. — Frottis dans la sérosité des lésions elles-mêmes . . . 104
CHAPITRE VII. — **Action de divers sérums successifs sur les tréponèmes** . . . 106
A. — Dispositif des expériences . . . 106
§ 1. — Technique . . . 106
§ 2. — Insuccès . . . 107
B. — Résultats . . . 107
§ 1 — Le milieu initial est un sérum humain non syphilitique . . . 107
§ 2. — Le milieu initial est un sérum artificiel physiologique. . . . 108
§ 3. — Le milieu initial est un sérum syphilitique. . . . 109
§ 4. — Conclusions. . . . 109
CHAPITRE VIII. — **Auto-agglutination des tréponèmes** . . . 110
A. — Conditions dans lesquelles se produit l'auto-agglutination . . . 110
§ 1. — Agglutination dans la sérosité des lésions syphilitiques . . . 110
§ 2. — Agglutination dans le sérum physiologique. . . . 112
§ 3. — Agglutination en sérums non syphilitiques. . . . 112
B. — Rapports entre les différents faits d'auto-agglutination . . . 113
C. — Rapports de l'auto-agglutination avec l'agglutination en sérum syphilitique . . . 114
D. — Rapports de l'auto-agglutination avec le pouvoir agglutinant du sérum . . . 114
E. — Rapports de l'auto-agglutination avec l'agglutination homo-latérale. 115
F. — Rapports de l'auto-agglutination avec les manifestations cliniques. 116
G. — Mécanisme de l'auto-agglutination . . . 117
H. — Caractères différentiels de l'auto-agglutination . . . 118
I. — Moyens d'éviter l'auto-agglutination. . . . 119
**Conclusions de la 2e partie** . . . 121

## TROISIÈME PARTIE

## LA SÉRO-AGGLUTINATION DANS LES MALADIES INFECTIEUSES VOISINES DE LA SYPHILIS

CHAPITRE PREMIER.— **La séro-agglutination dans les infections bactériennes** . . 126
CHAPITRE II. — **Séro-agglutination dans les autres affections microbiennes** . . . 128
A. — Spirilloses . . . 128

Pages

§ 1. — Spirillose des poules . . . . . 128
§ 2. — Spirillose des oies . . . . . 130
§ 3. — Fièvre récurrente . . . . . 130
B. — Trypanosomiases. . . . . 131
§ 1. — Trypanosomiase humaine. — Maladie du sommeil . . . . . 131
§ 2. — Trypanosomiase des rats. . . . . 132
§ 3. — Nagana . . . . . 134
§ 4. — Surra . . . . . 135
§ 5. — Mal de Caderas. . . . . 135
§ 6. — Trypanosomiases des oiseaux. . . . . 135
§ 7. — Autres trypanosomiases . . . . . 135
§ 8. — Conclusions. . . . . 136
CHAPITRE III. — **Agglutination d'organismes supérieurs** . . . . . 137
**Conclusions de la 3e partie** . . . . . 138

## QUATRIÈME PARTIE

## LES ANTICORPS SYPHILITIQUES

CHAPITRE PREMIER. — **Intérêt biologique de la séro-agglutination.** . . . . . 141
CHAPITRE II. — **Les réactions humorales de la syphilis** . . . . . 143
A. — Action nocive du sérum syphilitique sur les tréponèmes . . . . 143
§ 1. — Mort des tréponèmes en sérum syphilitique . . . . . 143
§ 2. — Syphilis maligne . . . . . 143
§ 3. — Syphilis grave. . . . . 144
§ 4. — Relations entre la mort et l'agglutination des tréponèmes en sérum syphilitique . . . . . 145
§ 5. — Intérêt pratique . . . . . 147
B. — Identité des anticorps syphilitiques avec les anticorps des autres maladies . . . . . 147
CHAPITRE III. — **Les substances bactéricides de la syphilis** . . . . . 150
§ 1. — Effets sur le tréponème . . . . . 150
§ 2. — Complexité des substances bactéricides spécifiques. . . . . 150
§ 3. — Rapports des substances bactéricides avec l'immunité dans la syphilis. . . . . 151
§ 4. — Rapports avec l'infection syphilitique. . . . . 152
CHAPITRE IV. — **Les agglutinines de la syphilis** . . . . . 153
A. — Caractères physiques. . . . . 153
§ 1. — Action de la chaleur. . . . . 153
§ 2. — Vieillissement . . . . . 154
§ 3. — Dilution . . . . . 154
§ 4. — Évaporation, dessiccation . . . . . 156
§ 5. — Dialyse . . . . . 156
B. — Caractères chimiques . . . . . 157
§ 1. — Chlorure de sodium. . . . . 158
§ 2. — Citrate de soude . . . . . 158
§ 3. — Fluorure de sodium. . . . . 158
§ 4. — Sulfate de magnésie. . . . . 159
§ 5. — Autres substances chimiques . . . . . 159
C. — Les agglutinines syphilitiques dans l'organisme . . . . . 160
§ 1. — Origine des agglutinines . . . . . 160

Pages

Organes leucopoiétiques . . . . . 160
*b*) Lésions syphilitiques. Agglutinines locales . . . . . 161
§ 2. — Véhicules des agglutinines . . . . . 162
*a*) Hématies . . . . . 162
*b*) Leucocytes . . . . . 163
*c*) Sérum . . . . . 164
Plasma . . . . . 164
Sels . . . . . 164
Globulines . . . . . 164
Sérine . . . . . 165
Sérosités normales et pathologiques . . . . . 165
D. — Mécanisme de l'agglutination des tréponèmes . . . . . 165
§ 1. — Vitalité nécessaire des tréponèmes . . . . . 165
§ 2. — Rôle du corps microbien . . . . . 167
E. — Nature des agglutinines syphilitiques . . . . . 167
§ 1. — Métabolisme de la syphilis . . . . . 167
§ 2. — Rapports des agglutinines avec le métabolisme de la syphilis. 169
F. — Rapports des agglutinines avec l'immunité dans la syphilis . . . 170

**Conclusions de la 4e partie** . . . . . 172

**Conclusions générales** . . . . . 173

## RÉPERTOIRE DES TABLEAUX

Tableau A. — Action des sérums syphilitiques sur les tréponèmes (classés par sérums) . . . . . 175
Tableau B. — Action des sérosités syphilitiques sur les tréponèmes . . . . . 196
Tableau C. — Action des sérums et des sérosités non syphilitiques sur les tréponèmes . . . . . 199
Tableau D. — Vitalité comparée des tréponèmes agglutinés ou restés isolés. . 51
Tableau E. — Intensité et rapidité de la séro-agglutination dans la syphilis secondaire au début . . . . . 63
Tableau F. — Intensité et rapidité de la séro-agglutination dans la syphilis secondaire, floride ou infiltrée . . . . . 67
Tableau G. — Statistique de la séro-agglutination . . . . . 75
Tableau H. — Agglutination des tréponèmes dans le sérum de la malade même qui les a fournis (agglutination homo-latérale) . . . . . 87
Tableau I. — Tableau récapitulatif des cas d' « auto-agglutination » . . . . . 111

3171. — Tours, imprimerie E. Arrault et Cie.

FIG. 1. — Agglutination des tréponèmes.

1, Fragment leucocytique prélevé au niveau des lésions syphilitiques ; — 2, Gros agglutinat de tréponèmes ; — 3, Agglutinat de tréponèmes ; — 4, Spirochæte refringens.

FIG. 2. — Agglutination au début.

1, Début d'agglutinat avec forme en boucle ; — 2, Tréponème avec corpuscule brillant ; — 3, Forme en angle ; — 4, Agglutinat rudimentaire à trois branches ; — 5, Forme en boucle ; — 6, Forme en angle.

FIG. 3. — Agglutination en dégénérescence après deux jours.

1, Forme granuleuse ; — 2, Forme à spires relâchées ; — 3, Forme granuleuse ; — 4, Agglutinat en dégénérescence granuleuse.

FIG. 4. — Agglomération des tréponèmes. Fausse agglutination.

1, Agglomérats atypiques ; — 2, Bactéries saprophytes ; — 3, Tréponèmes avec corpuscules brillants (terminal, intermédiaire) ; — 4, Forme en angle ; — 5, Début d'agglomérat.